

UNIVERSITE DE LYON
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE — N° 203

**Contribution à l'étude physico-chimique
de certains états allergiques**

**Cellulies et points isoélectriques
du sérum sanguin**

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 13 Juin 1934

PAR

Lucien JARRICOT

Né à Lyon, le 26 Janvier 1907.



IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

G. PATISSIER

—
1934

Contribution à l'étude physico-chimique
de certains états allergiques
Cellules et points isoélectriques du sérum sanguin

UNIVERSITE DE LYON
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE — N° 203

**Contribution à l'étude physico-chimique
de certains états allergiques**

**Cellulies et points isoélectriques
du sérum sanguin**

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 13 Juin 1934

PAR

Lucien JARRICOT

Né à Lyon, le 26 Janvier 1907.



IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

G. PATISSIER

—
1934

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire ... M. L. HUGOUNENQ
Doyen ... M. J. LEPINE
Assesseur ... M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL, ROLLET, DOYON

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	IXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale	COURMONT
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie externe	POLICARD
Pathologie interne	HERMANN
Pathologie et Thérapeutique générales	LERICHE
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	ETIENNE MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	ROCHAIX
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie	MM. CONDAMIN
Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Chirurgie expérimentale	MM. TAVERNIER
Stomatologie	PONT

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
MAZEL	WERTHEIMER	EPARVIER	GREYSSSEL
DUMAS	GATE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT
DUFOURT	DECHAUME	MORENAS	PAUPERT-RAVAULT
DEVIC	BERNHEIM	REBATTU	PIGEAUD
GABRIELLE	POLLOSSON	REVOL	PONTHUS
MARTIN (Joseph)	CHAMBON	ENSELME	MALMEJAC
ROCHET (Ph.)	CIBERT	SEDALLIAN	

Examineurs de la Thèse :

M. PAVIOT, *Président* ;
MM. FLORENCE, ENSELME, PONTHUS, *Assesseurs*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE NOTRE ONCLE

RENÉ QUINTON

Biologiste,

ET

A NOTRE PÈRE, LE DOCTEUR JEAN JARRICOT

En témoignage d'une affectueuse
et profonde admiration.

« Comme je n'attends ni titres,
ni places, ni honneurs, les critiques
me sont indifférentes, et même le
mépris. Je travaille en vertu d'un
besoin qui m'oblige à classer les
phénomènes naturels, à les com-
prendre. Quand j'y suis parvenu,
mon instinct est satisfait, et l'opi-
nion des tiers m'est indifférente. »

R. QUINTON. (*Pensées, Maximes
sur la Guerre*).

CETTE THÈSE EST DÉDIÉE.

A NOTRE MERE

A NOTRE TANTE

En témoignage d'amour filial.

A NOS FRÈRES

LE D^r HENRI JARRICOT

FRANÇOIS JARRICOT

Ancien interne des Hôpitaux
de Lyon

Externe des Hôpitaux
de Lyon

Chef de Clinique médicale
Licencié ès-Sciences

A NOTRE CHÈRE PETITE ELISABETH

En témoignage d'une même pro-
fonde tendresse.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAVIOT

Professeur de Clinique médicale.

Nous nous sommes engagé dans une voie nouvelle ouverte par vos recherches et par les travaux que vous avez inspirés.

Nous savons apprécier l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre thèse. Veuillez bien trouver ici l'expression respectueuse de notre gratitude.

A NOTRE MAÎTRE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR GABRIEL FLORENCE
Professeur de Chimie biologique et médicale.

Nous vous devons, mon cher Maître, d'abord un souvenir très reconnaissant pour votre accueil si affable. Il nous est agréable ensuite de dire que ce travail est vôtre pour sa plus grande part. Vous en avez choisi les données. Vous nous avez guidé. Nous sommes heureux de vous dire notre reconnaissance.

Mais nous devons aussi vous remercier pour les acquisitions quotidiennes de tous ordres faites à votre contact. Vous nous avez montré, en effet, par un exemple de tous les jours ce que peut l'heureuse alliance d'une intuition aigüe et de la rigueur scientifique dans le raisonnement et la technique.

Les heures pleines pour nous de souvenirs et si attachantes vécues dans votre laboratoire resteront parmi les plus belles de notre vie universitaire.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ENSELME
Professeur agrégé de Chimie biologique et médicale.

ET

A MONSIEUR LE DOCTEUR PONTIUS
Professeur agrégé de Physique médicale.

Qui veulent bien accepter d'être nos juges ; nous les en remercions très respectueusement.

INTRODUCTION

Il y a près de 35 ans que W. B. HARDY (1899), le premier, entreprit l'étude des points isoélectriques des protéines. Les notions qui découlèrent de cette étude se sont avérées fécondes en physico-chimie. Mais, comme le fait très justement remarquer ROSSIER, il s'est écoulé un temps fort long avant qu'on essayât d'appliquer la valeur de ce concept aux problèmes biologiques.

F. VLÈS (de Strasbourg) a cherché, dans l'étude de ce problème, un moyen de pénétrer plus avant dans la connaissance de la constitution humorale du sérum sanguin, dans certains états pathologiques. Perfectionnant la méthode, créant une technique personnelle, entraînant à la pratique des cataphorèses de nombreux collaborateurs, il a pu étudier systématiquement les variations des points isoélectriques du sérum sanguin, dans divers processus pathologiques et plus particulièrement, à l'heure actuelle, dans les états cancéreux humains et expérimentaux. Et on peut dire que, bien qu'entrepris seulement depuis 1923, les travaux de F. VLÈS et de son école sont à la base de toutes nos connaissances sur ce problème.

A l'étranger, plus particulièrement aux Etats-Unis, en Pologne et en Tchéco-Slovaquie, des études portant sur ces points ont été entreprises. Avec notre Maître, le Professeur G. FLORENCE, nous nous sommes initié à la pratique des cataphorèses selon la technique de VLÈS à laquelle nous n'avons apporté que quelques modifications.

Le premier but de cette étude a été de décrire, de façon aussi exacte et minutieuse que possible, l'ordonnance des manipulations exigées par la technique que nous avons suivie. Il nous a semblé que cette tâche s'imposait pour aider à la diffusion de la méthode.

Lorsqu'on prend connaissance, en effet, de la méthode, on s'aperçoit rapidement qu'il y a là un moyen d'investigation de l'état humoral d'une grande finesse auquel on n'a point fait dire encore tout ce qu'il peut révéler. L'analyse chimique qualitative et quantitative des éléments du sérum, plus particulièrement des protides sanguins paraît, à certains points de vue, une méthode grossière, comparée à l'exploration du sérum par l'étude cataphorétique.

Aussi, nous a-t-il paru intéressant, à l'instigation du Professeur FLORENCE, d'appliquer la méthode à la connaissance de certains états d'hypersensibilité. M. le Professeur PAVIOT et ses élèves s'efforcent de préciser cliniquement, et cela est riche d'applications thérapeutiques, la description de ces états communément appelés cellulites, et qu'il est mieux de dénommer, avec le Professeur PAVIOT et H. JARRICOT « cellulies ».

Bien qu'encore imprécis par certains côtés, le cadre clinique des cellulies est assez bien connu. Comme nous

le verrons, on a cherché à donner des caractéristiques chimiques de l'altération humorale du sérum sanguin dans les cellulies. On a parlé d'hypercholestérimie, d'hyperuricémie, etc... Une étude d'ensemble montre qu'il n'y a là rien de constant. D'ailleurs, une anomalie quantitative portant sur tel ou tel élément du sérum n'explique que fort peu de choses et ne satisfait que peu celui qui tente de saisir ces continuelles variations de l'équilibre humoral, ces « processus fluxionnaires » qui apparaissent comme un des caractères majeurs des états celluliques.

Grâce à une étroite collaboration avec le service du Professeur PAVIOT, nous avons pu poursuivre l'étude du sérum sanguin dans les cellulies, ces états d'allergie, par la méthode des cataphorèses. Nous en avons retiré des données qui nous paraissent riches d'enseignements. Le fait dominant est qu'il nous semble avoir saisi cette instabilité humorale perpétuelle, qui formerait le fonds de l'état humoral de tels sujets.

Nous avons essayé par ailleurs de déceler des modifications du sérum sanguin dans l'anaphylaxie expérimentale chronique, par l'analyse cataphorétique. Nous jugeons ne pas avoir actuellement assez d'expériences pour conclure, et nous n'en tiendrons aucun compte dans ce mémoire. Cependant, nous pouvons dire qu'il paraît exister un certain rapprochement dans les images de cataphorèses de sérum de malades présentant un syndrome d'hypersensibilité et celles du sérum de lapins anaphylactisés expérimentalement.

C'est l'exposé de nos recherches concernant les modifications des cataphorèses dans le sérum sanguin de

malades atteints de cellulies, que nous nous sommes proposé de faire dans la deuxième partie de cette étude.

Au seuil de ce travail, nous nous devons d'exprimer notre reconnaissance à M. le Professeur G. FLORENCE, qui nous a guidé, ne ménageant rien de ce qu'il fallait pour faciliter notre tâche, et tous nos remerciements à M. le Professeur VLÈS aux études duquel nous avons dû beaucoup emprunter et qui reconnaîtra souvent sa pensée dans les pages qui vont suivre. Enfin, nous ne saurions oublier M. le Professeur PAVIOT, qui nous a permis d'utiliser si largement son riche matériel clinique.

Notre travail comprend donc deux parties.

Tout d'abord, nous exposerons en détail la technique que nous avons suivie pour effectuer les cataphorèses. Auparavant, nous rappellerons ce que sont les points isoélectriques du sérum, et brièvement les différentes méthodes utilisées pour la détermination de ces derniers.

Dans une deuxième partie, nous ferons un rapide exposé physio-pathogénique du problème des cellulies, puis nous tâcherons de montrer l'intérêt de l'analyse cataphorétique du sérum des celluliques, essayant d'étendre la valeur de cette méthode à l'exploration des syndromes allergiques.

Première Partie

Etude technique de la cataphorèse

Définition du point isoélectrique. Les Ampholytes.

*Les méthodes utilisées pour la détermination des points
isoélectriques.*

Technique de la cataphorèse.

CHAPITRE I

Définition du point isoélectrique Les Ampholytes

« Les Ampholytes » sont des colloïdes dont le signe dépend de la réaction du milieu :

— en milieu alcalin,

+ en milieu acide ;

le signe s'inverse en s'annulant pour une valeur de pH, qui est le point isoélectrique, point spécifique de la substance ». F. VLÈS. *L'état colloïdal*.

Le point isoélectrique est donc la fraction de pH pour laquelle l'ampholyte présente égalité de dissociation de ses valences acide et alcaline.

Le point isoélectrique caractérise une albumine. Il se présente comme un point critique des propriétés physiques de l'ampholyte.

Nous rappellerons brièvement que les protides sont des combinaisons généralement quaternaires renfermant de l'oxygène, de l'hydrogène, du carbone et de l'azote. La molécule protidique possède des groupements fonctionnels carboxylés et aminés COOH et NH

souvent multiples. Quelle que soit l'hypothèse sur la constitution des protides (hypothèse de FISCHER, hypothèse appuyée par la synthèse, faisant des substances protéiques des chaînes de polypeptides, le carboxyle d'un acide aminé se combinant avec l'amine d'un autre acide, avec élimination d'eau ; hypothèse de TROESENGAARD, faisant des substances protéiques des enchaînements polycycliques de noyaux fermés pentagonaux et hexagonaux), dans l'un et l'autre cas, la dissociation d'un protide donne naissance à la fois à des ions H^+ , ions acides, et à des ions OH^- , ions basiques. C'est un ampholyte (étymologiquement : qui se dissocie des deux côtés). Il répond au schéma $H^+ - R - OH^-$, R représentant un radical souvent complexe. Mais la dissociation des ions H positifs et des ions OH négatifs libérables de l'ampholyte n'est pas forcément équilibrée. Cette dissociation dépend, d'une part, de leurs constantes de dissociation respectives, d'autre part, de la réaction du milieu, de la concentration en ions hydrogène positifs, en un mot, du pH. Dans les solutions alcalines, c'est-à-dire à pH élevé 9, 10, 11, etc..., d'après la loi d'Ostwald, la loi de masses, la forte concentration en ions OH^- extérieurs diminue et même bloque la dissociation de la fonction basique du protide, tandis que la fonction acide H^+ est libérée au maximum. Le protide, l'ampholyte, se comporte donc comme un acide libre, un anion, et peut former des sels avec les bases. Le groupement caractéristique sera affecté du signe $-ROH^- \quad H^+ \rightarrow$

Inversement, dans les solutions à pH acide, 1, 2, 3, 4... donc concentrées en ions H^+ , la fonction acide du

protide est bloquée, tandis que la fonction alcaline OH^- est libérée. L'ampholyte agit alors à la façon d'une base, d'un cation, et peut être salifié par un acide. Le groupement fonctionnel sera affecté du signe positif $\text{RH}^+ \text{OH}^- \rightarrow$

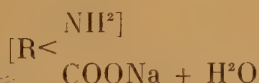
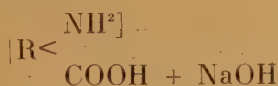
Ainsi le point important dans le problème des ampholytes est le suivant : *la charge électrique de l'ampholyte change suivant le pH du milieu.*

Pour plus de clarté, prenons un exemple, emprunté à J. LOEB (1). Un protide peut exister sous trois formes,

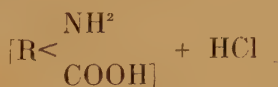
comme on le voit par le symbole suivant : $\text{R} \begin{smallmatrix} \text{NH}^2 \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$

La partie du protide entre crochets est la partie qui ne peut réagir. Au contraire, la partie libre se combine avec les électrolytes du milieu dans lequel se trouve le protide.

En milieu alcalin, par exemple sodique, le protide libère son groupement COOH , d'où la formation d'un albuminate de sodium qui se dissocie en un ion Na^+ et en un ion protéinique $-$.



Nous remarquerons le contraire en milieu acide : NH^2 est libéré.



(1) J. LOEB. *Les Protéines*, trad. Mouton, Paris, Alcan, 1924.

d'où la formation d'un chlorure d'albumine



qui se dissocie en un ion Cl^- et en un ion protéinique $^+$.

Mais on comprend facilement qu'il existe un ou plusieurs points dans l'échelle des pH où la dissociation de la valence acide est égale à la dissociation de la valence basique. Le protide n'est alors ni anion, ni cation. Il ne possède plus de charge électrique, il ne se déplace plus dans le champ électrique. Il est en quelque sorte, suivant une expression de Fred VLÈS, hermaphrodite, électriquement neutre. *Ce point où le protide se montre électriquement neutre et chimiquement inerte est le point isoélectrique, pH_i .* Les 2 radicaux sont bloqués.



La définition du point isoélectrique est donc la suivante : *le point isoélectrique est la fraction de pH pour laquelle l'ampholyte présente une égale dissociation de ses valences acide et alcaline.*

Il ne faut pas commettre l'erreur de croire que le point isoélectrique coïncide avec la neutralité du solvant, pH 7. Citons des exemples de points isoélectriques de constituants du sérum.

<i>Nature des essais.</i>	<i>pH_i</i>	<i>Auteurs</i>
Sérum albumine	4,7	Michaelis et Davidsohn, 1911
Sérum globuline	5,4	Rohne et Michaelis
Oxyhémoglobine	6,7	Michaelis
Lécithines	2,7	Feinschmids, 1912
Globine	8,1	Osato
Euglobuline	5,5	Coulter

Le point isoélectrique des protides est un point remarquable. En effet, toutes les propriétés physiques du protide y passent par un minimum. *Il se présente comme un point critique des propriétés de l'ampholyte.* Tel que les travaux de LOEB l'ont montré, le point isoélectrique correspond à un minimum de solubilité, un maximum d'instabilité en solution, une viscosité minima, un minimum de conductivité électrique, un minimum pour le gonflement d'un gel. De plus, et c'est en l'espèce le point le plus intéressant pour l'objet qui nous occupe, le point isoélectrique constitue un des tests les plus sensibles pour l'étude de la composition chimique d'une albumine. Comme l'écrit M. le Professeur FLORENCE, « que cette albumine subisse une modification quelconque, sous une influence diastasique, par exemple, son point isoélectrique variera puisque des groupements actifs auront été libérés, modifiant sa réactivité électrique. Il s'abaissera ou s'élèvera, suivant qu'augmenteront ou diminueront les groupements actifs, alcalins ou acides ».

Ainsi le point isoélectrique caractérise une albumine donnée. *Les propriétés des protéines sont donc essentiellement conditionnées par la réaction de leur milieu.*

Elles varient jusqu'à s'inverser suivant que leur acidité est supérieure ou inférieure à celle que traduit un pH particulier, caractéristique d'une protéine donnée, le point isoélectrique.

FORMATION DES COMPLEXES

Dans un mélange d'ampholytes, tels les milieux biologiques, il se forme un complexe total dont l'existence est limitée à une zone étroite de pH, à point isoélectrique situé vers la moyenne des divers points isoélectriques des constituants.

Le problème du point isoélectrique devient délicat, lorsqu'il y a mélange d'ampholytes, mélange de protides. Tel est le cas qui se présente dans les milieux biologiques, sérum, plasma, liquide céphalo-rachidien, liquide d'épanchement, où de nombreuses albumines concourent à leur constitution.

Fred VLÈS a tout particulièrement étudié la question. Nous avons emprunté la plus grande partie de cet exposé à deux de ses articles : 1° Considérations théoriques sur le point isoélectrique des ampholytes. Leur application à la formation de complexes. (*Archives de Physique biologique*, août 1925, IV, n° 3, p. 228). 2° Revue des notions actuelles sur un problème de physico-chimie pathologique. (*Archives de Physique biologique*, mai 1929, T. 9, VII fasc., suppl. 5).

Soit deux albumines A et B en solution, ampholytes monovalents



Ils ne peuvent donc libérer qu'une fonction acide ou qu'une fonction basique.

Soit leurs points isoélectriques respectifs :

$$\text{pHiA} \text{ à } \text{pH } 5$$

$$\text{pHiB} \text{ à } \text{pH } 10$$

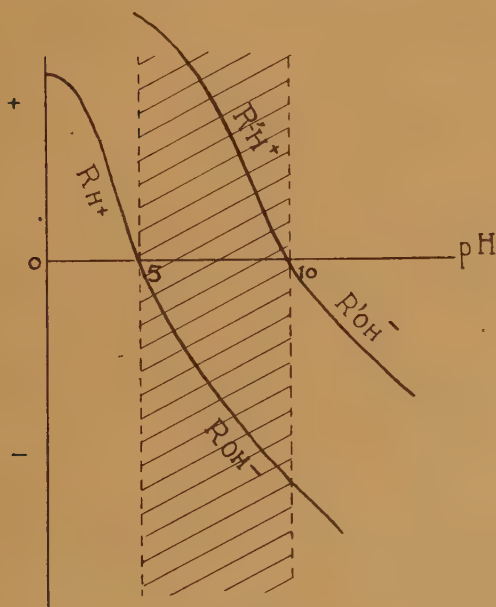


FIG. N° 1.

Considérons la fig. n° 1.

En dessous de pH 5, les solutions seront riches en ions RH^+ et R'H^+ électropositifs qui se dirigeront vers la cathode. Nous remarquerons l'inverse au pH supé-

rieur à 10. Les solutions seront riches en ions ROH^- et R'OH^- électronégatifs qui se dirigeront vers l'anode. Mais dans la zone entre pH 5 et pH 10, zone hachurée sur la figure, il y aura mélange des anions R'H et des cations ROH . Etant de signes électriques inverses, il y aura formation d'un complexe, nouvel ampholyte, R'H—ROH , qui aura son propre point isoélectrique, pHiC , qui possèdera les propriétés spéciales appartenant à de tels points (minimum de solubilité, de conductivité, de pression osmotique, de viscosité, etc...).

Mais ce nouveau complexe aura une zone de vie limitée. C'est ainsi que, si on s'éloigne du cadre du pH où le complexe a pris naissance, ce nouvel ampholyte deviendra instable et se dissociera. Ses constituants retourneront à l'état d'anions et de cations isolés.

Plaçons ce mélange d'albumines A et B dans des tubes en U, dits tubes à cataphorèse. Etablissons entre les deux extrémités une différence de potentiel d'une cinquantaïne de volts, avec une intensité de 3 à 4 milliampères. Etudions le sens du transport des ions dans les limites de la zone de pH, allant du point isoélectrique de la substance A à celui du complexe formé $\text{R'H}^+—\text{ROH}^-$. Comme le fait remarquer ROSSIER, (Introduction à l'étude des points isoélectriques du sang, *Annales de Médecine*, avril, 1928, T. XXIII, p. 348), on peut schématiquement diviser cette zone en trois fractions:

1° Une zone de pH, située dans le voisinage du point isoélectrique pHiC du complexe $\text{R'H}^+—\text{ROH}^-$. Comme nous le voyons sur la figure n° 1, il y aura prédo-

minance des ions négatifs $R'R-OH$ du complexe. Il y aura donc un transport vers l'anode.

2° Une zone de pH située dans le voisinage du point isoélectrique de la substance A, $pHiA$ où le complexe $R'H-ROH$ s'étant dissocié en grande partie en ses constituants, il y aura avantage numérique des ions $R'H^+$ sur les ions ROH^- , donc transport vers la cathode.

3° Une zone de pH située entre les deux zones précédentes où les charges des composants $R'H$ et $R'OH$ seront égales. Il y aura transport égal aux deux pôles. Ce point isoélectrique est appelé point neutre de seconde espèce. Il se comporte comme un point isoélectrique ordinaire, avec cependant la particularité suivante, que le système apparaîtra comme négatif du côté des pH plus bas que lui, et comme positif du côté des forts pH, alors que c'est l'inverse au point isoélectrique vrai. De plus, comme le fait remarquer VIÈS, « Si la cataphorèse, au point neutre de seconde espèce, donne un résultat apparent, simulant un point isoélectrique, mais avec inversion de rapport, les autres procédés techniques, comme l'indice d'alcool, peuvent donner des résultats différents. Il n'y a pas nécessairement de minimum de solubilité ou de stabilité aux points neutres de seconde espèce, comme on le remarque au point isoélectrique ».

On fera le même raisonnement pour la zone de pH allant de $pHiC$ à $pHiB$. Il résulte de ces considérations que, dans un mélange de deux ampholytes soumis à la cataphorèse, on peut noter cinq points isoélectriques.

- deux qui correspondent aux constituants isolés du mélange pHiA et pHiB ;
- un qui correspond au complexe pHiC ;
- deux points neutres de seconde espèce.

Outre les points isoélectriques et les points neutres de seconde espèce, les cataphorèses peuvent présenter des « points singuliers » qui sont, écrit Fred VLÈS, créés par des anomalies dans la répartition des substances transportées dans la série. Par exemple, une série de pH pour laquelle, dans tous les tubes sauf un, le transport est net et unilatéral vers la cathode, pourra présenter, au milieu, un tube dans lequel le transport sera bilatéral, égal ou inégal dans les deux directions. Si aucune inversion de transport n'est perceptible dans les deux tubes voisins de celui-ci, il est impossible d'affirmer que l'on se trouve en présence d'un point isoélectrique ou d'un point neutre de deuxième espèce. Cependant, cette anomalie n'est pas accidentelle, et peut être considérée comme une sorte de point isoélectrique ou de point neutre rudimentaire, partiellement masqué, parce qu'on se trouve dans un mélange, où il y a, outre la substance qui possède le point isoélectrique, une autre substance qui présenterait seule, au même niveau, un transport unilatéral.

Mais les milieux biologiques, tels le plasma et le sérum, sont encore plus complexes. De nombreux éléments protéiniques concourent à la formation de ces milieux. Ces ampholytes doivent former de nouveaux complexes, qui peuvent se composer en un « complexe de complexes », pour aboutir à un complexe total, dont l'existence est limitée à une zone étroite de pH, à

point isoélectrique situé vers la moyenne des divers points isoélectriques des constituants. Nous citerons un passage emprunté à l'article de VLÈS : Constitution des complexes protéiques naturels. (*Arch. de Physique biologique*, août 1925, p. 251), qui montre bien l'enchevêtrement et en même temps la fragilité des complexes des milieux biologiques :

« Il est infiniment probable que les éléments protéiques isolés et reconnus par les chimistes : globulines, euglobulines, paraglobulines, albumines, etc..., sont des entités chimiques isolables *in vitro*, mais qui, *in vivo*, où elles coexistent en présence, ne sont pas toujours, dans certaines conditions de pH, indépendantes les unes des autres. Ces colloïdes forment vraisemblablement des complexes les uns avec les autres, les charges des uns neutralisant partiellement les charges des autres, les éléments se collant et se protégeant mutuellement au hasard des rencontres électrolytiques, en un certain nombre de complexes plus ou moins fragiles et plus ou moins complets, que le chimiste décortique en quelque sorte, pour en extraire, voire par la simple précipitation, telle ou telle albumine, telle ou telle globuline. »

Il est important de remarquer que de tels complexes ne doivent avoir qu'un domaine de stabilité, ou, si l'on préfère, un territoire d'existence assez restreint dans l'échelle des pH, puisque, dès que l'on dépasse dans celle-ci le point isoélectrique d'un des constituants du complexe, il est susceptible de se retirer de l'association ; le complexe s'égrène en parcourant la gamme des pH. »

CHAPITRE II

Les méthodes utilisées pour la détermination des points isoélectriques

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour la détermination des points isoélectriques, points critiques des ampholytes, méthode de solubilité, méthode néphélométrique, colorimétrique. La méthode dite cataphorèse, transport électrique des protéines, est la méthode de référence, délicate mais précise.

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour la détermination des points isoélectriques.

1) Méthode basée sur le minimum de solubilité des protides au point isoélectrique.

Nous savons, en effet, que les protides sont des ampholytes, et qu'ils présentent leur minimum de solubilité au point isoélectrique. C'est sur cette propriété qu'est basée la méthode d'indice d'alcool. On prépare, à des

pH déterminés, des volumes égaux de la solution du protide dont on veut connaître le point isoélectrique. Puis on ajoute un volume égal d'alcool à 95°. Le trouble le plus accusé décèle le point isoélectrique.

2) Méthode optique (néphélométrie).

Comme le fait remarquer VLÈS, on mesure en somme le phénomène de TYNDALL. L'intensité de la lumière diffusée sera d'autant plus grande que le système sera plus près de précipiter, faisant connaître ainsi le point isoélectrique.

3) Méthode utilisant le changement de pH des solutions salines par addition d'une substance protéique.

Grâce à leurs ions acides et leurs ions basiques hydrolysables, les protides modifient le pH de la solution dans laquelle on les place. En solution dans un milieu dont le pH est étranger à celui de son point isoélectrique, dit Fred VLÈS, le protide modifie le pH de la solution, décale le pH de la solution vers le pH correspondant à son point isoélectrique. « Le point isoélectrique attire le pH ». La méthode consiste donc à mesurer la modification du pH de la solution, mesurer le sens du décalage, et chercher le point où le sens s'inverse. A ce point, à ce pH, correspondra le point isoélectrique du protide.

4) Méthode colorimétrique.

Telle est la méthode utilisée par LOEB pour mettre en évidence les propriétés de la gélatine, qui fixe les

cations du côté alcalin, les anions du côté acide du point isoélectrique. LOEB opéra de la façon suivante :

A l'obscurité, des quantités de 1 gramme chacune de gélatine en poudre sont portées à des pH différents, par contact pendant 1 heure avec des solutions acides de titre variable. Elles sont lavées, puis mises en contact avec une solution de nitrate d'argent. On lave de nouveau pour éliminer le nitrate d'argent non combiné. Après fusion de la gélatine, on détermine le pH de chaque échantillon de gélatine. On les expose à la lumière. On remarque que tous les échantillons dont le pH est supérieur à 4,7 noircissent. Partout où le pH est égal ou inférieur à 4,7, la gélatine reste incolore. C'est seulement au-delà de ce point que le cation argent + a été retenu par la gélatine.

On peut effectuer une expérience analogue, symétrique avec les anions. On traite avec du ferrocyanure de potassium des solutions de gélatine portées à des pH différents, ferrocyanure de potassium, qui donne à la gélatine une couleur bleue, au-dessous de pH 4,7, par suite de la fixation de l'ion ferrocyanure sur la gélatine et sa combinaison avec les traces de fer qui y sont contenues. On obtient donc, par formation de sel ferrique, une coloration bleue pour les solutions à pH inférieur à 4,7. Les solutions, dont le pH est égal ou supérieur à 4,7, restent incolores. Ainsi la gélatine agit dans le premier cas à la façon d'une base, dans le deuxième cas à la façon d'un acide. Au point isoélectrique, elle ne se combine ni à l'anion, ni au cation.

5) Méthode électrique (cataphorèse).

Schématiquement, cette méthode consiste à étudier le sens du transport d'un colloïde dans un tube en U. On établit entre les deux branches, au moyen de 2 électrodes en platine, une chute de potentiel convenable. On remarque un déplacement des micelles vers l'un des pôles du circuit formé, déplacement facile à constater lorsque les hydrosols sont colorés ; dans d'autres cas, le transport ne peut être constaté qu'en prélevant un peu de liquide de chacune des deux branches, et en les soumettant à l'analyse chimique ou physique appropriée.

Plusieurs appareils d'électrophorèse sont employés.

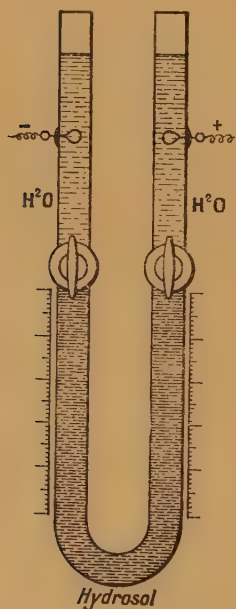


FIG. N° 2.

Appareil de HARDY.

HARDY a observé que lorsqu'on plonge directement les électrodes dans le colloïde examiné, on observe qu'au passage du courant, le colloïde ne reste pas homogène au niveau des électrodes.

Il conseillait de placer les électrodes dans l'eau ou dans une solution saline faible, ayant la même conductivité électrique que le colloïde examiné. Mais, comme le fait remarquer КОРА-

ZEWSKI (1), cette précaution est insuffisante, car les produits d'électrolyse, grâce à leur diffusibilité rapide, viennent troubler la marche du transport.

2° Appareil de L. MICHAELIS.

Cet appareil se compose d'un tube en U séparé au milieu de ses deux branches par deux robinets et por-

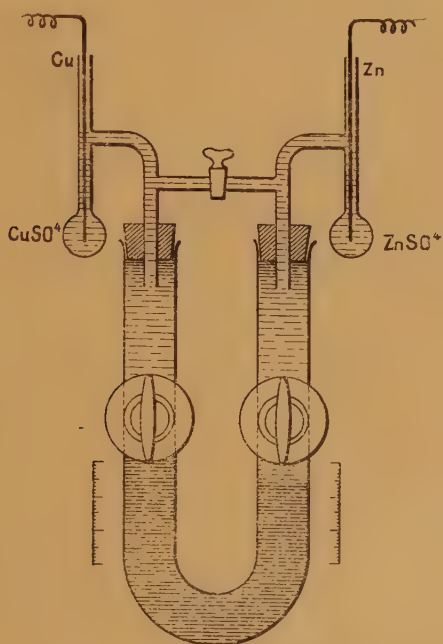


FIG. N° 3.

tant à ses orifices deux électrodes impolarisables. L'électrode positive est formée d'un fil de zinc, plongeant dans une solution de SO_4Zn . L'électrode négative est

(1) W. KOPACZEWSKI. *Traité de Biocolloïdologie*, t. I, fasc. III, 1930, p. 472. Mesures capillaires et électriques.

faite d'un fil de cuivre, plongeant dans une solution de SO^4Cu . Les deux branches sont réunies par un tube horizontal, permettant l'égalisation des niveaux.

3° Appareil de NORTHROP et CULLEN.

« Pour éviter la diffusion des produits d'électrolyse

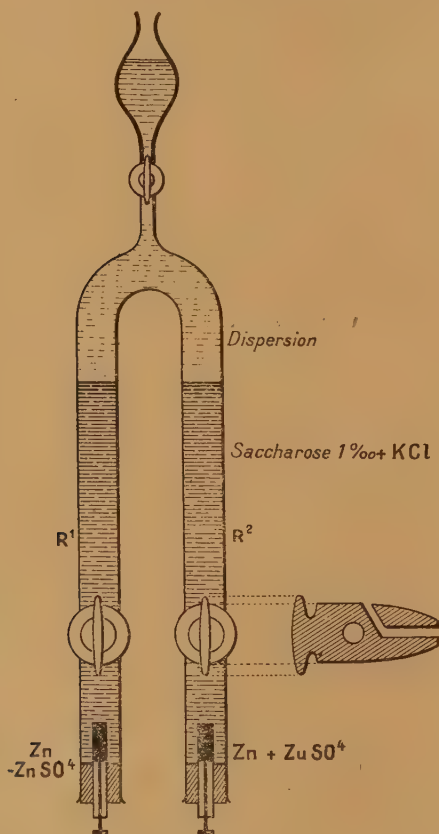


FIG. N° 4.

ou des liquides provenant des électrodes impolarisables, écrit KOPACZEWSKI, l'appareil de NORTHROP et

CULLEN est renversé » et l'espace entre la dispersion colloïdale et les électrodes impolarisables en zinc est rempli d'une solution de saccharose à 0,1 pour 100, additionnée de NaCl en concentration telle que la conductibilité électrique de cette solution doit être identique à celle de la dispersion étudiée. Pour obtenir une surface de séparation très nette entre la solution sucrée et la dispersion colloïdale, les robinets, ayant le même diamètre que le reste du tube en U, comme dans l'appareil de L. MICHAELIS, sont à trois voies, permettant l'écoulement du liquide à l'extérieur.

4° Appareil de F. VLÈS.

Nous avons employé, dans nos expériences, l'appareil de F. VLÈS. La description des tubes en U, dits tubes à cataphorèse, est faite dans le chapitre intitulé « La table à cataphorèse ». Le principe de la méthode de VLÈS est le suivant :

On prépare une série de solutions de pH croissant de la substance protéique, dont on veut déterminer le ou les points isoélectriques. On place ces solutions dans des tubes coudés aux deux bouts. Ceux-ci plongent dans des godets remplis d'une solution de chlorure de sodium à 9 %. On établit entre les deux extrémités du tube une différence de potentiel de 60 à 80 volts. Au bout d'une heure, par un jeu de robinets, on prélève la solution de protéines qui s'est dirigée soit vers le pôle positif, soit vers le pôle négatif. On précipite les substances protéiques au moyen d'un mélange à parties égales d'alcool-acétone. On constate alors dans quel sens, par rapport aux pôles du courant, se transporte

la substance protéique. On constate que pour les faibles pH, la protéine se dirige vers le pôle négatif, puis à un pH donné, le sens s'invertit, la protéine se dirige vers le pôle positif. Il y a donc un pH, une fraction de pH, où le transport est nul, à ce pH correspond le point isoélectrique de la substance protéique étudiée.

Ainsi, différents procédés permettent de mettre en évidence le point isoélectrique. « La cataphorèse, écrit Fred VLÈS, répond à la définition théorique, au moins en principe ; d'autre part, les méthodes de solubilité, indice d'alcool, etc... permettent d'en avoir une définition secondaire, puisque en fait l'égalité de dissociation des valences acides et alcalines peut correspondre à un minimum de dissociation et, par conséquent, à un minimum de solubilité. Mais il faut se demander si, en pratique, les deux définitions sont toujours rigoureusement équivalentes. L'expérience a montré que, tout au moins pour un système compliqué comme le sérum, il n'y avait pas identité parfaite entre les deux définitions et que ce fait ne devait pas être perdu de vue dans les interprétations. »

Les travaux de F. VLÈS et de A. DE COULON ont montré, en effet, que l'indice d'alcool ou la précipitation par l'acétone donnent le minimum de solubilité d'un complexe total, dans un pH qui est celui initial de la solution (légèrement modifié par l'introduction des premières portions du liquide organique précipitant qui a une basse constante diélectrique). Par contre, la cataphorèse effectue une véritable séparation, analogue à ce que serait une électrolyse, en scindant des com-

plexes dont on retrouve les éléments séparés sous forme de « flocons » et de « précipités ». Ce sont les points isoélectriques de ces éléments que l'on met le plus souvent en évidence. La cataphorèse pénètre donc en quelque sorte plus avant dans la structure moléculaire des complexes, et peut mettre davantage en lumière les constituants que le constitué global.

Telles sont, brièvement, les différentes méthodes utilisées pour la détermination des points isoélectriques. Nous n'avons utilisé que la méthode dite cataphorèse, méthode longue, délicate, mais qui est la méthode de choix.

Nous allons donc décrire le matériel et la technique que nous avons utilisés, sous la direction de notre Maître, M. le Professeur G. FLORENCE. Nous le ferons avec assez de détails pour faire connaître, à qui voudra recourir à cette technique, maintes difficultés et maintes causes d'erreurs que l'expérience nous a appris à éviter.

CHAPITRE III

Technique de la méthode dite cataphorèse

Précédemment, nous avons donné le principe de la méthode dite Cataphorèse. Dans le présent chapitre, nous allons en exposer la technique. Cette méthode consiste :

1° en la préparation d'une gamme de solutions chlorurées de pH croissants de la substance protéique dont on veut déterminer le ou les points isoélectriques ;

2° en la détermination du sens du transport des protides dans les tubes à cataphorèse de VLès que nous décrirons.

La préparation des gammes de pH des solutions chlorurées a toujours été exécutée, dans ce travail, suivant la méthode électrométrique. Nous en montrerons les avantages sur la méthode colorimétrique.

Les électrodes utilisées ont été les électrodes à antimoine de VLÈS montées en différentiel.

Cette méthode exige un matériel particulier et une technique rigoureuse dans ses moindres détails. Aussi scinderons-nous notre exposé en 3 points :

1° Description du matériel et de la table à cataphorèse.

2° Vérification du parfait état et étalonnage des électrodes à antimoine par l'établissement du paramètre.

3° Technique proprement dite de la cataphorèse.

I. Établir la gamme chlorurée pour les pH compris entre 4 et 11.

II. Accorder 8 échantillons de sérum à chacun des pH correspondants.

III. Réaliser la cataphorèse.

1° LA TABLE A CATAPHORESE

La lecture d'une seule cataphorèse est peu instructive, aussi la nécessité de multiples expériences exige-t-elle un local et un matériel propres à faciliter la tâche dans la plus grande mesure.

Grâce à l'amabilité de M. le Professeur FLORENCE, nous avons utilisé deux pièces du laboratoire, l'une servant à la préparation de la gamme des pH, l'autre à la cataphorèse proprement dite.

La première pièce doit être préservée de la lumière crue du jour, qui empêcherait de suivre le déplacement du spot du galvanomètre. Au centre, sur une

table bien horizontale, est posé un potentiomètre de Chauvin et Arnoux. Afin de diminuer au maximum la fatigue oculaire, entre le potentiomètre et le galvanomètre à cadre mobile, une forte loupe permet de suivre avec facilité le déplacement, sur une règle gra-

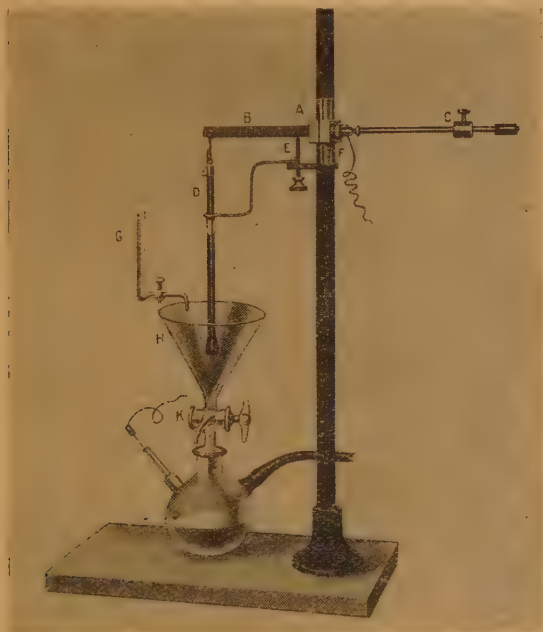


FIG. N° 5.

duée, d'un spot haut de 3 à 4 centimètres. À côté du potentiomètre, les électrodes de VLÈS-VELLINGER sont placées sur une table de faïence ; à la portée de la main, les burettes contenant de l'acide chlorhydrique N/10 et N/100, de la soude N/10 et N/100, les agitateurs de verre, le coton, le papier filtre. Un évier avec robinet d'eau est tout proche. La préparation d'une

solution de chlorure de sodium à un pH donné nécessite souvent de multiples corrections par la soude ou par l'acide chlorhydrique. Après chaque addition de réactif, on est obligé de mélanger avec soin, avec un agitateur de verre. Il est indispensable, pour éviter le bris de l'électrode d'antimoine si fragile, de relever cette dernière. Le support à électrode, système à balancier, que décrit la figure n° 5, facilite l'opération. Une pression légère sur le contrepoids, l'électrode à antimoine est sortie du vase. Une poussée, elle retombe à sa position première. Une vis micrométrique permet de régler la profondeur de l'électrode dans la solution.

Au centre de la seconde pièce, se trouve une table à carreaux de faïence, table supportant un rayon de verre, sur lequel sont placés huit flacons de trois litres, contenant une solution de chlorure de sodium à 9 ‰ allant de pH 4 à pH 11, gamme préparée par la méthode électrométrique. Le verre de ces flacons n'est pas indifférent. Le prendre aussi neutre que possible et paraffiné. Pour cela, on sèche la verrerie, on la chauffe doucement, puis on y verse une petite quantité de paraffine fondue, qu'on étale sur toute la surface en roulant les flacons. Ceux-ci sont obturés par des bouchons de caoutchouc à deux trous, traversés par deux tubes de verre, paraffinés également. L'un plonge jusqu'au fond du vase, et servira à verser la solution. L'autre s'arrête au ras du bouchon. Il est terminé extérieurement par un renflement contenant de la chaux sodée, de façon que l'air qui entrera dans le flacon, quand on versera, soit préalablement privé de son

anhydride carbonique. De cette façon, on évite la dissolution de CO^2 dans les solutions, et par suite, leur acidification.

A l'extrémité de la tubulure, est lié un court tuyau de caoutchouc, tuyau fermé par une robuste pince de Mohr.

La préparation de la gamme de pH 4 à 11 nécessite l'emploi de 8 flacons d'un volume de 100 cmc., destinés à conserver une solution de chlorure de sodium à 9 ‰ à un pH donné. Ils doivent être aussi neutres que possible, paraffinés et fermés avec des bouchons de caoutchouc. Sur chacun est noté le pH.

La cataphorèse exige 16 tubes à essai. Les prendre d'un diamètre égal. Ils doivent être parfaitement propres. Sur le porte-tube, sera inscrit le nom du sujet et le jour de l'exécution de la cataphorèse.

Le transport électrique des colloïdes se fait dans des tubes en U, dits tubes à cataphorèse. Comme l'écrit Fred VLÈS, dans le fascicule supplément 5, des *Archives de Physique biologique*, (mai 1929), ces dispositifs dérivent des dispositifs classiques de LANDSTEINER et PAULI, et de MICHAELIS. Trois types peuvent être utilisés.

1° Le premier est constitué par des tubes en U, placés horizontalement. Installés en série par 6, sur un support général, et reliés entre eux par des godets de liaison où plongent des tubes courbes de raccord (siphons). Les tubes en U sont limités par des robinets au-delà desquels sont deux ampoules élargies où se collectera le produit transporté par cataphorèse. Les siphons débouchent dans ces ampoules, à travers un bouchon de caoutchouc, et sont obturés par un tampon

de coton mouillé, pour éviter les perturbations hydrauliques pendant le réglage. L'établissement préalable de l'équilibre hydrostatique entre les différents godets avant l'expérience est réalisé au moyen de tubes transversaux à robinet reliant les siphons d'un même tube en U. Aux extrémités de la série, la liaison avec le circuit électrique est effectuée par un contact cuivre-sulfate de cuivre. La force électromotrice amenée aux bornes du système, est de 220 à 230 volts. Un milliampèremètre est placé en série dans le circuit, et il passe de 2 à 4 milliampères pour un ensemble de 6 tubes. La chute de potentiel par tube est de l'ordre de 30 à 40 volts. La durée moyenne d'une cataphorèse est, dans ces conditions, de 1 à 2 heures.

2° DE COULON et ROSSIER ont employé un dispositif différent. Ils emploient des tubes semblables à ceux décrits précédemment, mais les branches transversales à robinet pour l'équilibration des godets ont été supprimées, et l'équilibre hydrostatique est réalisé par des siphons indépendants que l'on enlève au moment de la mise en circuit. Au lieu de placer les tubes en série, ils sont placés en parallèle. Comme le fait remarquer FRED VLÈS, la nécessité d'avoir un même gradient de potentiel, et d'autre part, d'assurer le passage d'un nombre égal de coulombs dans tous les tubes, impose un réducteur de potentiel, ainsi qu'une résistance ohmique et un milliampèremètre en série avec chaque tube. L'intensité est de 6 milliampères par tube, et la durée de la cataphorèse est ramenée à 10 minutes.

3° En vue de détermination de points isoélectriques de substances de volume plus important et demandant

de l'asepsie, Fred VLÈS a modifié les tubes à cataphorèse. Le tube est formé d'un U horizontal, terminé par deux robinets, comme dans le premier procédé. Il s'en différencie par les points suivants. Les deux ampoules, placées au-delà des robinets, dans lesquelles viendrait se collecter le produit transporté par la cataphorèse, sont remplacées par deux ampoules piriformes d'un volume de 10 cmc. Une ampoule identique se trouve sur la branche horizontale de l'U; ampoule qui servira à l'introduction de la substance. Les deux ampoules des extrémités sont continuées dans leur partie inférieure par un tube de sortie, rempli de coton mouillé, qui plonge dans un godet pour la jonction avec le reste du circuit. L'équilibration hydrostatique est réalisée au moyen de siphons indépendants, que l'on retire avant l'ouverture des robinets.

4° La technique utilisée dans ce travail s'inspire des deux premiers procédés, prenant au premier, la forme des tubes à cataphorèse, au second, leur position; au lieu de les placer en série, ils sont placés en parallèle.

Aux quatre coins d'une table rectangulaire, longue de 1 m. 95, large de 0 m. 68, haute de 0 m. 75, dont la parfaite stabilité et horizontalité ont été contrôlées, ont été vissés quatre arcs-boutants hauts de 10 cm. Dans le sens de la longueur de la table, un câble de cuivre d'antenne de T.S.F., formé de 16 brins de 40/100, a été tendu entre les arcs-boutants. L'isolement de ce fil a été assuré en plaçant un anneau de porcelaine aux 4 arcs-boutants, et sa tension par 4 tendeurs d'avion. Le fil se trouve tendu à 8 cm. au-dessus du plateau de la table. 8 interrupteurs à couteau, espacés les uns des

autres de 17 cm., sont vissés à la table. Un fil de cuivre relie ces interrupteurs à couteau au câble, et un serre-fil assure un parfait contact. 16 baguettes de verre, longues de 36 cm., ont été fixées à la table, par paire, à l'aide de cavaliers, en face de chaque interrupteur à couteau. Un espace de 3 cm. sépare les baguettes d'une paire. 8 supports à gorge, en maillechort, vissés à la table, assurent l'horizontalité des tubes à cataphorèse. La liaison avec le circuit électrique est effectuée par un contact cuivre-sulfate de cuivre. En effet, des électrodes impolarisables, formées simplement d'une tige de cuivre, terminée par une palette du même métal, plongeant dans un godet rempli d'une solution saturée de sulfate de cuivre, sont fixées, soit au câble, soit à l'interrupteur à couteau, par un serre-fil. Le courant continu, fourni par une batterie de 55 accumulateurs de 110 volts, arrive verticalement au câble par deux fils fixés au plafond, de façon à ne pas gêner les manipulations autour de la table. Cette dernière est placée près du mur, sur lequel est vissé un inverseur, permettant de faire passer le courant soit dans un milliampèremètre, soit dans un voltmètre.

Cette technique présente divers avantages :

Avantage de commodité : on peut manipuler librement autour de la table.

Avantage de précision : chaque tube à cataphorèse est isolé. Avantage du montage en parallèle sur celui en série.

Par le jeu de l'interrupteur à couteau, l'intensité et le voltage de chaque élément peuvent être connus. Une intensité trop faible ou nulle, un voltage exagéré, feront

connaître immédiatement le tube à cataphorèse fautif, et permettront de déceler un bouchage défectueux, la présence de bulles d'air, ou un serre-fil dévissé.



FIG. N° 6.

Telle est schématiquement la description de cet appareil que la figure ci-dessus permettra de compléter.

2° LA METHODE ELECTROMETRIQUE

Les électrodes à antimoine de VLÈS
montées en différentiel.

Leur étalonnage par l'établissement du
paramètre.

Précédemment, nous avons donné le principe de la méthode dite cataphorèse, utilisée pour la détermination des points isoélectriques. Elle demande la préparation de toute une gamme de pH, par exemple, pour la détermination des points isoélectriques du sérum, gamme allant de pH 4 à pH 11.

Deux méthodes sont alors utilisées. La méthode colorimétrique et la méthode électrométrique. L'une et l'autre ont leurs qualités et leurs défauts, mais celle qui l'emporte sans conteste est la méthode électrométrique.

La méthode colorimétrique est une méthode basée sur les changements de couleur, les virages de certains colorants en solution, virages qui se produisent pour des pH déterminés et connus. En réalité, il faut savoir qu'aucun indicateur ne vire pour un pH déterminé ; il existe pour chacun, non un point, mais une zone de virage qui peut être plus ou moins étendue. C'est une estimation de couleur, qu'on fait généralement par comparaison avec une gamme de teintes correspondant à des pH connus. Elle nécessite donc la préparation et l'emploi d'étalons colorés, qui peuvent être de nature très variée. Nous avons employé la méthode colorimétrique avec le « Capillator » du British Drug House,

appareil qui permet de déterminer au moyen d'une seule goutte de liquide le pH d'une solution. C'est une méthode élégante, rapide, séduisante par sa simplicité. Mais il est reconnu que les protéines agissent sur tous les indicateurs, peut-être en les absorbant partiellement. La détermination colorimétrique du pH de tous les liquides albumineux est alors entachée d'une erreur de protéines variable selon l'indicateur, la nature des protéines et leur concentration. D'autre part, l'erreur saline est une erreur importante adressée à la méthode colorimétrique. Les virages de certains indicateurs sont, en effet, déplacés lorsque la solution où on les introduit dépasse certaines limites de concentration en sels.

L'électrométrie, au contraire, est une méthode de référence, celle dont les données sont considérées comme exactes. Elle consiste à réaliser, avec la solution dont on veut connaître la teneur en ions hydrogène, une pile dont on mesure la force électromotrice. Cette méthode est basée sur un principe dû à NERNST. La différence de potentiel, observée entre une solution et une lame d'hydrogène plongée dans ce liquide, est proportionnelle à la concentration en ions hydrogène de cette solution. En pratique, on assimile à une lame d'hydrogène une électrode de platine (recouverte de noir de platine), plongée dans le liquide à étudier et environnée d'une atmosphère d'hydrogène. Ce dispositif est l'électrode à hydrogène. On est donc conduit, pour évaluer le pH d'une solution, à mesurer la différence de potentiel entre l'électrode d'hydrogène et la solution. Mais l'électrode normale à hydrogène, qui donnerait le potentiel O, est impossible à employer, à cause de la con-

centration d'acide qu'elle nécessite, et de l'incertitude du coefficient de dissociation des électrolytes forts. On a choisi alors une électrode au calomel, formée par un bain de mercure surmonté de calomel et d'une solution de chlorure de potassium saturée, normale ou décimormale, à cause de l'égale vitesse des deux ions, potassium et chlore. La différence de potentiel entre l'électrode au calomel et l'électrode normale à hydrogène a été déterminée expérimentalement et est donnée par des tables. Mais une pareille pile de concentration débiterait du courant dès qu'on fermerait le circuit sur un appareil de mesure, et rapidement des phénomènes de polarisation apparaîtraient qui feraient varier la tension. Les mesures devraient donc être instantanées. On y remédie par la méthode classique d'opposition ou de compensation de POGGENDORF, qui consiste à réunir pôle à pôle (mêmes signes ensemble) la pile de concentration et une source de potentiel connue, que l'on fait varier jusqu'à ce qu'aucun courant ne passe plus dans le circuit. A ce moment, les forces électromotrices de la pile de concentration et de la source de potentiel sont égales et de signes contraires et s'annulent. On peut alors, soit mesurer directement la force électromotrice restante de la source de potentiel avec un millivoltmètre, soit la calculer si l'on connaît les résistances introduites. Les différences de potentiel ont été mesurées dans ce travail par la méthode d'opposition avec un potentiomètre Chauvin et Arnoux qui a donné entière satisfaction. Il est susceptible de mesurer les différences de potentiel en fournissant le millivolt. La source de potentiel est constituée par un accumulateur de 2 volts, que l'on

amène, à l'aide de résistances quelconques, à posséder une différence de potentiel exactement connue, en l'opposant à une pile étalon (un élément Weston au sulfate de cadmium saturé) dont la force électromotrice est exactement donnée par des tables au dixième de millivolt près, en fonction de la température. Enfin, on vérifie qu'aucun courant ne passe plus dans l'appareil avec un galvanomètre, utilisé comme appareil de 0. Il est recommandé que la mise en circuit de la pile pour les mesures soit aussi courte que possible pour éviter des polarisations accessoires.

Il existe des *électrodes* de forme variable, type SÖRENSEN, CLARK, HILDEBRAND. Nous avons utilisé, pour la détermination des pH de solutions tampons, l'électrode de VLÈS-VELLINGER, électrode close, à courant d'hydrogène, dont la particularité est de contenir la pile au calomel, laquelle, dans les autres dispositifs, est indépendante et doit être réunie à l'électrode à hydrogène par une jonction liquide extérieure au chlorure de potassium (1).

Ainsi, l'électrode à hydrogène est l'électrode de référence, précise étant très sensible. Mais la technique est

(1) La bibliographie relative à la détermination de la concentration en ions hydrogène, d'après R. LEGENDRE, se trouve très complète dans :

CLARK (W. Mansfield): *The Determination of Hydrogen Ions*, 2^e édition, Baltimore, 1922.

SÖRENSEN: Publications diverses, depuis 1909, dans les *Comptes-rendus des travaux du Laboratoire Carlsberg*, Copenhague.

MICHAELIS (Léonor): *Manuel de technique de physico-chimie, et spécialement de chimie des colloïdes*. Traduction Chabanier et Lobo-Onell, Paris, 1923.

délicate. Les mesures doivent être faites avec un grand soin, si on veut être certain d'obtenir un résultat sincère. De plus, la longueur des mesures, l'action d'un potentiel de diffusion, l'empoisonnement des électrodes par diverses substances, l'action de substances oxydantes, la fragilité du sérum dont les éléments peuvent être rapidement altérés par les courants gazeux, nous ont fait préférer *l'électrode à antimoine en différentiel de VLÈS*. Cette électrode, dont la mise en équilibre est rapide, permet un grand nombre de mesures précises en un temps très court.

En voici brièvement l'historique. UHL et KASTRANEK, en 1923, employèrent l'antimoine comme électrode de titration. KOLTHOFF et HARTONG, en 1925, perfectionnèrent la technique. Suivant leur méthode, la variation de la force électromotrice en fonction du pH suivait une loi linéaire discontinue, formée par deux tronçons de droite non parallèles, l'un de pH 1 à pH 5, l'autre de pH 9 à pH 13. Ainsi, de pH 5 à pH 9, la zone était inutilisable. C'est alors, en 1927, que VLÈS et VELLINGER, en supprimant l'oxyde d'antimoine, l'agitation, et en introduisant le chlorure de potassium saturé, obtinrent une loi linéaire unique continue de pH 1 à pH 12.

$$\text{pH} = \text{AE} + \text{a.}$$

pH est le pH mesuré correspondant à E millivolts.

A et a dépendent de l'échantillon d'électrode employée.

Mais cette technique ne donnait pas entière satisfaction. Le temps d'équilibration de la force électromotrice, en effet, était long (parfois 45 minutes). De plus, si les

quantités A et a étaient constantes, au cours d'une série de mesures, elles variaient chaque fois qu'on avait laissé les électrodes au repos. Enfin, la température y ajoutait une certaine influence. C'est alors que VLÈS, en imaginant le *montage en différentiel*, c'est-à-dire deux piles opposées, a résolu le problème. La force électromotrice atteint rapidement son équilibre. A la température ordinaire, le coefficient de température est négligeable. Enfin, la constante a disparaît. La formule devient alors :

$$\text{pH} = \text{AE} + \text{C}, \text{ pourvu que C soit } > 1.$$

C est le pH d'une solution de référence. C'est une constante indépendante des électrodes employées.

A est un paramètre, c'est-à-dire la pente de la droite $\text{pH}_x = \text{AE} + \text{C}$. Il devrait être théoriquement le même pour tous les échantillons d'antimoine pur, mais pratiquement, il est un peu différent. Il se détermine par un étalonnage.

Les Electrodes.

Les électrodes d'antimoine, utilisées au laboratoire, sont préparées suivant la technique de Fred VLÈS. La confection de la baguette d'antimoine, la soudure, la mise en gaine de verre, la fabrication du compound sont clairement expliquées dans l'article de Mlle M. GEX : « Technique de l'électrode d'antimoine en différentiel pour la mesure du pH », (*Arch. de Physique biologique*, août 1931, IX, n° 2, p. 110). Nous emprunterons à cet article les lignes qui vont suivre.

Les électrodes d'antimoine sont formées des moitiés d'une baguette d'antimoine pur fondu et trempé. La baguette d'antimoine doit avoir au moins trois centimètres de long, être brillante, cylindrique. Son diamètre ne doit pas dépasser 0,26 à 0,27 mm. Les électrodes sont soudées à un fil de laiton. Etant fragiles, elles sont armées d'une gaine de verre. La soudure laiton-antimoine est isolée à cause des forces électromotrices parasites auxquelles donneraient naissance les solutions électrolytiques, isolement assuré par un compound, mélange à parties égales de paraffine et de colophane.

Montage en différentiel.

Le montage en différentiel comprend deux piles montées en série, avec opposition des pôles de même signe. Ainsi l'ensemble a une force électromotrice qui est la différence des forces électromotrices de ces deux piles. Chaque pile est constituée par un élément au calomel et par un élément réalisé avec une solution électrolytique dans laquelle plonge une électrode d'antimoine. Les éléments au calomel sont identiques. Leurs forces électromotrices ne doivent différer au plus que de 2 millivolts. Chaque pile comprend un vase inférieur contenant l'élément au calomel qu'un réservoir à robinet alimente en KCl saturé. Le vase inférieur de l'une des piles est en relation, par le jeu d'un robinet à 3 voies, avec un vase supérieur de forme cylindrique, qui renferme la solution de référence (HCl N/10). Le vase inférieur de l'autre pile est en relation (fig. 5, page 39), par

l'intermédiaire d'un robinet semblable, avec un vase supérieur en entonnoir, qui renferme la solution dont on veut déterminer le pH. Chaque vase supérieur possède un bec déversoir.

Montage en circuit.

Les piles sont réunies par les fils de laiton des électrodes d'antimoine, qui sont les moitiés d'une baguette d'antimoine. L'électrode de platine de la pile, qui renferme la solution de pH le plus bas, la solution de référence, est reliée à la borne négative du potentiomètre. Le platine de l'autre pile est relié à la borne positive. La solution de référence employée est l'acide chlorhydrique N/10 étalonné à l'électrode à hydrogène.

La force électromotrice E_x de la chaîne correspond à un pH qui est la différence des pH des solutions électrolytiques pH_x et C .

$$AE_x = pH_x - C.$$

Mesure du pH.

Etablissement du paramètre.

Avant d'effectuer une détermination de pH, il est indispensable d'étalonner les électrodes, d'effectuer le paramètre. Voici les opérations à suivre :

1) *Décapage des électrodes.* — Ayant enroulé sur un doigt une bande de papier émeri n° 00, les électrodes sont frottées tangentiellement avec soin. Elles sont es-

suyées avec un tampon de coton. Un décapage suffit pour une durée de 6 à 7 heures, à la seule condition qu'on ait soin de ne pas laisser sécher les électrodes, car A peut varier.

2) La détermination de A se fait à l'aide de trois solutions tampons étalonnées à l'électrode à hydrogène, dont les formules sont les suivantes :

1^{re} solution : solution de chlorure de potassium N/10, acidifiée par de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH 2-3.

2^{me} solution : solution renfermant 12 grammes d'acide borique, plus 2 grammes de chlorure de sodium au litre, dont le pH est aux environs de pH 5.

3^{me} solution : solution de 19 grammes de borate de soude par litre, dont le pH est aux environs de pH 9.

Voici les opérations à suivre :

a) S'assurer de la propreté des deux vases des piles et de la parfaite liaison des deux électrodes. On établit la continuité de la chaîne liquide. Par le jeu du robinet à trois voies et du réservoir à chlorure de potassium saturé, on fait monter dans chaque vase quelques gouttes de chlorure de potassium saturé.

b) On ferme le robinet à trois voies. D'un jet de pissette d'eau distillée, on lave les deux vases. On vide cette eau. On sèche avec soin avec un papier filtre. Bien que la continuité hydraulique soit coupée, l'établissement du circuit électrique est assuré par une pellicule de chlorure de potassium saturé, persistant dans le boisseau du robinet.

c) Verser dans les deux vases de l'acide chlorhydri-

que N/10 à pH déterminé par la méthode électrométrique. Laisser écouler quelques gouttes. Y plonger les deux électrodes. Si le décapage a été fait d'une façon satisfaisante, il doit y avoir équilibre des électrodes, se décelant par une force électromotrice de 0 millivolt. Sinon, enlever les électrodes, les essuyer, les décaper avec soin. Recommencer un nouvel examen.

d) Vider l'acide chlorhydrique N/10 contenu dans le vase à entonnoir. Laver avec soin électrode et entonnoir. Faire couler du chlorure de potassium saturé. Laver, essuyer.

e) Verser vingt à trente cm³ de la première solution tampon. Essuyer doucement l'électrode, la plonger. L'équilibration de la force électromotrice n'est pas instantanée. Attendre cinq minutes. Il se fait une maturation des électrodes. Lire la force électromotrice trouvée, la noter. Soulever l'électrode. Vider cette solution tampon. Laver avec soin vase et électrode à l'eau distillée et avec la deuxième solution, vider, sécher.

f) Verser une vingtaine de cm³ de la deuxième solution tampon. Plonger l'électrode, attendre deux à trois minutes, lire la force électromotrice. Faire de même pour la troisième solution. Il est indispensable de laver avec soin, à l'eau distillée et avec la solution suivante, électrode et entonnoir au cours de ces trois mesures, car l'électrode à antimoine possède de petites anfractuosités difficiles à nettoyer par un jet de pissette.

Les forces électromotrices trouvées, on effectue le paramètre.

En ordonnée, on porte les forces électromotrices mesurées en millivolts.

En abscisse, les pH mesurés à l'électrode à hydrogène. On complète le graphique avec le pH de l'acide chlorhydrique N/10 de référence. Les quatre points doivent être en ligne droite à $\pm$ un millivolt près. On calcule le pH de la façon suivante :

Soit E_x la force électromotrice donnée par la solution de pH inconnu.

Soit C le pH de l'acide chlorhydrique de référence.

pH_x se calcule d'après la formule :

$$A E_x = \text{pH}_x - C$$

$$A = \frac{\Delta \text{pH}}{\Delta E} \quad \Delta \text{pH} \text{ est la pente de la droite.}$$

$$\text{d'où } \text{pH}_x = \frac{\Delta \text{pH}}{\Delta E} E_x + C.$$

Des accidents peuvent survenir au cours d'une mesure, des coupures de circuit, des contacts défectueux, les valeurs des trois tampons d'étalonnage peuvent s'aligner sur une droite qui ne passe pas par le O. Tous ces accidents sont clairement expliqués dans l'article précité de Mlle G_{ex}.

Lorsque la série de mesures est terminée, il est recommandé de laver avec soin les électrodes, de les sécher avec du coton, et de les laisser à sec en court-circuit, antimoine au contact antimoine, laiton au contact laiton.

3° TECHNIQUE PROPREMENT DITE DE LA CATAPHORESE

Une cataphorèse s'exécute en 3 temps.

Premier temps. Etablir la gamme chlorurée des pH compris entre 4 et 11.

Deuxième temps. Accorder 8 échantillons de sérum à chacun des pH correspondants.

Troisième temps. La cataphorèse proprement dite.

PREMIER TEMPS

Etablir la gamme chlorurée des pH
compris entre 4 et 11.

On devra auparavant exécuter les manipulations suivantes :

- Frottage des électrodes à antimoine. Les essuyer avec du coton.
- Vérification des connexions électriques du potentiomètre et des électrodes.
- Lavages répétés de l'appareil de VLÈS.
- Assurer la continuité de la chaîne liquide en faisant couler KCl.
- Laver, sécher.
- Etalonner le potentiomètre.

- Etablir le paramètre, comme nous l'avons dit précédemment.
- Calculer les forces électromotrices des pH.

La gamme chlorurée se fera alors de la façon suivante :

- Prélever 100 cm³ de solution de chlorure de sodium à 9 ‰ conservée dans les flacons de 3 litres des différents pH.
- Rectification des pH des 8 échantillons.

Pour cela :

- Verser dans le vase à entonnoir de l'appareil la première solution.
- Plonger l'électrode.
- Après trois minutes d'attente, lecture de la force électromotrice.
- Correction, s'il y a lieu, par les réactifs, soude et acide chlorhydrique N/10 et N/100.
- Le pH 4 correspondant au paramètre étant atteint, relever l'électrode.
- Avoir soin de sécher le bec du déversoir avec une mèche de coton.
- Vider la solution de pH 4, dans le flacon paraffiné, qui lui est destiné. Boucher immédiatement.
- Laver entonnoir et électrode.
- Faire couler du chlorure de potassium. — Laver. Sécher.
- Rectification du pH de la 2^{me} solution.

Ainsi de suite pour l'établissement de la gamme des pH.

DEUXIEME TEMPS

**Accorder 8 échantillons de sérum
à chacun des pH correspondants.**

CE QU'IL FAUT AVOIR :

- 3 à 4 cm³ de sérum.
- 8 tubes à cataphorèse.
- 8 flacons contenant les solutions de chlorure de sodium de pH 4 à 11.
- 8 pipettes de 5 cm³ sèches.
- 1 pipette au 1/10 de cm³.
- Pissette à eau distillée.
- Coton roulé en mèche.
- Papier filtre.
- Acide chlorhydrique N/10 et N/100.
- Soude N/10 et N/100.
- Un agitateur.

CE QU'IL FAUT SAVOIR :

Influence du temps de conservation. — Les cataphorèses ont été effectuées sur des sérums prélevés au maximum trois à quatre heures auparavant. « En effet, écrit le Professeur Fred VLÈS (*Arch. de Physique biologique*, 1926-1927, p. 166), il est intéressant de se demander, si un échantillon de sérum abandonné en glacière, dans des conditions d'asepsie suffisante, est susceptible de présenter des modifications qui pourraient

éventuellement introduire des erreurs dans une mesure tardive. Un échantillon de sérum a été divisé en 4 lots, qu'on a examinés après 6, 24, 48, 72 heures. L'expérience n'a pas montré de variation appréciable dans la position du point α pendant 72 heures; par contre, le point γ , immobile pendant les 24 premières heures, descend vers les pH plus faibles et se place à pH 10 au bout du 3^{me} jour. Il y a donc intérêt à examiner un échantillon durant les premières 24 heures ».

CE QU'IL FAUT FAIRE :

a) OBTENTION DU SÉRUM. — La quantité de sérum sanguin nécessaire pour effectuer une cataphorèse est de 2 cm³ environ. Par précaution, il vaut mieux avoir un peu de sérum en réserve ; aussi la prise de sang sera-t-elle de 10 à 15 cm³ environ. Le sang est recueilli par ponction veineuse au pli du coude. Les sujets normaux étant rigoureusement à jeun depuis 12 heures au moins. Le sang est conservé dans un large tube à centrifuger en pyrex, large pour deux raisons : la première, étant de verre épais, le tube ne fut jamais cassé dans le transport de l'hôpital au laboratoire ; la deuxième, le caillot se déposait facilement et un sérum abondant exsudait, non souillé d'hématies et permettait d'avoir une petite réserve en cas d'un accident de manipulation. Par précaution, le sérum a été centrifugé, écartant ainsi toute erreur due à la présence d'hémoglobine. Il faut veiller à ce que le sang soit recueilli avec une *seringue et dans un tube parfaitement secs*, afin d'éviter une hémolyse même légère, qui viendrait fausser le dosage. (Matériel stérilisé à l'autoclave).

b) Les solutions chlorurées aux pH 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11, ont été préparées et conservées à l'abri du gaz carbonique de l'air, dans des flacons de pyrex, clos par des bouchons de caoutchouc. Le sérum a été séparé du caillot de sang. Il s'agit alors d'amener le sérum, par addition de la solution de chlorure de sodium correspondante, et rectification par les réactifs, aux pH 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11.

Sur la table, placer les tubes à cataphorèse dans leur ordre croissant de pH. S'assurer que les robinets fonctionnent sans effort. Pour éviter le grippage, enduire les robinets d'une très légère couche d'huile de vaseline.

Recommencer la même opération peu compliquée, mais délicate, minutieuse, lors de la préparation de la gamme de pH 4 à 11.

- Frottage des électrodes à antimoine. Les essuyer avec du coton et avec précaution.
- Vérification des connexions électriques du potentiomètre et des électrodes.
- Lavage de l'appareil de VLÈS à l'eau distillée par un jet de pissette.
- Vider. Etablir la continuité de la chaîne liquide.
- Lavage. Séchage.
- Etalonnage du potentiomètre.
- Etablissement du paramètre. Car A a pu varier, ayant laissé les électrodes à sec.
- Nouveau lavage à l'eau distillée et séchage de l'entonnoir réservé à la solution, dont on veut mesurer la force électromotrice.

- Séchage du bec de vidange à l'aide d'une mèche de coton.

L'appareil est prêt.

- Prélever 5 cm³ de la solution de chlorure de sodium à pH 4. La pipette utilisée ne devra plus être employée. Boucher immédiatement le flacon.
- Prélever 0,2 cm³ de sérum.
- Mélanger avec l'agitateur.
- Abaisser l'électrode de façon à ce que la pointe de l'électrode plonge nettement dans la solution. Attendre deux ou trois minutes pour la maturation des électrodes. Lire la force électromotrice trouvée. Etant donné le pouvoir tampon du sérum, le pH est déplacé. Corriger par addition de réactif de façon à amener la force électromotrice à être égale ou au moins très voisine de la force électromotrice de pH 4 donnée par le paramètre.
- Le pH 4 étant atteint, prendre le tube à cathorèse 4. Séparer le tube en U de son siphon. Ouvrir les deux robinets du tube. Relever l'électrode. S'assurer que l'on a bien essuyé, lors du dernier lavage, le bec de vidange avec une mèche de coton, de façon à ne pas fausser la solution de sérum à pH 4.
- Faire couler cette solution dans le tube en U, solution employée en quantité telle qu'elle remplit exactement le tube. Veiller à ce qu'au-

cune bulle d'air n'entre dans le tube. Elle empêcherait le passage du courant. Si une bulle d'air a été entraînée, la chasser en inclinant le tube à droite, à gauche, et en frappant le tube de petits coups secs. En général, elle s'échappe facilement. Fermer les deux robinets. Examiner devant une lampe le conduit capillaire des robinets. Mettre de côté le tube préparé.

- Laver par un jet de pissette l'entonnoir. Vider. Etablir la continuité de la chaîne liquide. Laver. Sécher. Passer une mèche de coton dans le bec de vidange de l'entonnoir, de façon à enlever toute trace de liquide qui fausserait la solution de sérum à pH 5.
- Essuyer avec précaution l'électrode à antimoine.
- L'appareil est prêt pour une nouvelle mesure.
- Prélever 5 cm³ de solution de chlorure de sodium de pH 5 avec une nouvelle pipette.
- Prélever 0,2 cm³ de sérum.
- Mélanger. Chercher la force électromotrice. Corriger. Verser dans le tube en U 5 la solution préparée. Veiller à ce qu'aucune bulle d'air ne soit entraînée.

Ainsi de suite, pour préparer la gamme de pH 4 à pH 11.

TROISIEME TEMPS

La Cataphorèse.

1° CE QU'IL FAUT AVOIR :

- Table à cataphorèse. Ampèremètre, voltmètre.
- 8 tubes à cataphorèse, contenant les solutions de sérum.
- 8 siphons correspondants.
- 8 flacons contenant les solutions de chlorure de sodium à pH déterminé.
- 16 ponts.
- 32 godets.
- 8 pipettes de 5 cm³.
- Ouate hydrophile.
- Solution saturée de sulfate de cuivre.
- Solution de chlorure de sodium à 9 ‰.
- 16 tubes à essai.
- Alcool-acétone à parties égales.

2° CE QU'IL FAUT FAIRE :

La gamme des solutions de sérum est terminée. Comment exécuter une cataphorèse ?

Au-dessous de chaque flacon de 3 litres servant de réserve, flacon placé sur l'étagère de verre, poser le petit flacon contenant la solution de chlorure de sodium à pH correspondant.

Devant ce flacon, placer le tube en U contenant la solution de sérum de même pH.

Devant le tube en U 4, le siphon correspondant, ainsi de suite.

A côté de chaque tube, une pipette de 5 cm³.

Dans les deux orifices du siphon, qui doit s'adapter sur le tube à cataphorèse, enfoncer une mèche de coton imbibée au préalable d'une solution de chlorure de sodium à 9 ‰.

Prendre, de la main gauche, le tube en U, la partie horizontale dans la paume de la main. Tenir ainsi le tube verticalement. Remarquer que le tube en U est limité par des robinets au-delà desquels sont deux ampoules où se collectera le produit transporté au cours de la cataphorèse. Il est donc indispensable de laver avec soin ces ampoules contenant des traces de la solution de sérum. Remplir ces ampoules avec la solution de réserve du flacon de trois litres à pH correspondant. Agiter le tube. Le vider violemment. Remplir à nouveau les deux ampoules avec la solution du petit flacon. Agiter. Vider. Les dernières traces de sérum ont été chassées.

Tenant le tube en U verticalement dans la main gauche, remplir la pipette de la solution du petit flacon. Plonger la pointe de la pipette au fond de l'ampoule droite. Veiller à tenir la pipette verticalement, pour éviter d'en briser la pointe. Laisser couler le liquide. Retirer la pipette. Emplir de même la deuxième ampoule de l'appareil. Les ampoules sont pleines. Le ménisque est convexe. Prendre le siphon de la main droite. Vérifier que les cotons sont toujours enfoncés. Appuyer le tube en U toujours vertical sur la poitrine. Adapter convenablement le siphon et l'enfoncer réso-

lument dans les ampoules. Constater qu'il n'y a point de bulle d'air. En présence d'une bulle d'air, il faut déboucher le tube et la chasser. Remplir et boucher à nouveau. Il arrive que la bulle d'air est petite et se trouve contre le bouchon de caoutchouc. Elle ne gênera pas le passage du courant. Il n'est donc pas indispensable de la chasser, surtout si on estime qu'il faut économiser la solution de chlorure de sodium pour la manipulation qui va suivre. Prendre le tube, les becs en l'air, dans la main gauche, bien à plat dans la paume de la main. Les doigts le retiennent par le bras horizontal du tube de raccord. Ouvrir le robinet du bras horizontal. Puiser avec la pipette la solution du petit flacon. Enfoncer bien verticalement, pour éviter de la briser, la pointe de la pipette dans le bec du siphon droit. Incliner légèrement la main gauche du côté gauche, pendant qu'on laisse couler la solution rapidement. On facilite ainsi l'entraînement des bulles d'air. Fermer le robinet. Regarder avec attention s'il n'y a pas de bulle d'air, surtout dans le tube capillaire du robinet. Avec la pipette, achever de remplir les becs du siphon. Porter le tube achevé sur la table à cataphorèse. Le poser avec précaution sur le support qui lui est destiné. Les becs posés au centre des godets, contenant la solution de chlorure de sodium à 9 %.

Préparer ainsi les 7 autres tubes à cataphorèse.

La liaison électrique est assurée par un contact cuivre. — sulfate de cuivre.

Pour chaque tube à cataphorèse, quatre godets de liaison sont utilisés.

Deux godets extérieurs sont remplis d'une solution

saturée de sulfate de cuivre, dans lesquels plongent les deux électrodes impolarisables.

Deux godets centraux sont remplis d'une solution de chlorure de sodium à 9 ‰ dans lesquels plongent les becs du siphon du tube à cataphorèse.

Ces 4 godets sont réunis par deux ponts, remplis d'une solution de chlorure de sodium à 9 ‰ et obturés, afin d'éviter les perturbations hydrauliques, par une mèche de coton préalablement imbibée.

Afin d'obtenir l'équilibre hydrostatique, ouvrir le robinet du siphon des 8 tubes à cataphorèse pendant 20 minutes.

Ce temps écoulé, fermer le robinet du siphon. En évitant de perturber l'équilibre hydrostatique, ouvrir les robinets du tube avec précaution, mettant ainsi en relation le sérum avec la solution de même pH contenu dans les ampoules.

S'assurer que le courant électrique passe bien normalement. Pour cela, lever les 8 interrupteurs à coupeau. Ouvrir le passage du courant. Vérifier l'ampérage de chaque élément, en plongeant les bornes positive et négative du milliampèremètre dans les godets positif et négatif, après avoir baissé l'interrupteur correspondant au tube à cataphorèse. On a utilisé en moyenne 4 milliampères par tube. Un ampérage insuffisant indique que le courant passe difficilement. Vérifier alors que les électrodes plongent dans la solution de sulfate de cuivre, qu'un serre-fil ne soit pas desserré, qu'une bulle d'air, soit dans un pont, soit dans un siphon ou un tube à cataphorèse, ne gêne le passage du courant. Avoir soin de relever, après chaque examen,

l'interrupteur pour éviter le grillage du milliampère-mètre.

Vérifier de même le voltage. Celui-ci en moyenne était de 56 à 62 volts. Ceci fait, on fait passer le courant pendant 1 heure.

Dans une cataphorèse de sérum, les produits transportés sont invisibles, alors que dans une cataphorèse, par exemple, de purée musculaire, il se fait un véritable nuage opalescent, plus ou moins laiteux, qui laisse parfois déposer des flocons. Comment déceler, dans une cataphorèse de sérum, le sens du transport des protéines ?

Suivant les travaux de Fred VLÈS, on emploie un réactif précipitant, un mélange à parties égales d'alcool à 95° et d'acétone.

Voici la suite des opérations.

Prendre 16 tubes à essai, 8 serviront à contenir le produit transporté à l'anode dans l'ampoule du tube à cataphorèse. Les 8 autres, le produit transporté à la cathode. On les numérote ainsi :

pH 4 ⁺	pH 4 ⁻
pH 5 ⁺	pH 5 ⁻

et ainsi de suite.

Ainsi, pour chaque tube à cataphorèse, on a deux éprouvettes.

La cataphorèse étant terminée, couper le courant. Fermer doucement les robinets des tubes à cataphorèse. Enlever le siphon. Verser dans les tubes à essai respectifs le contenu des ampoules. *Avoir bien soin de ne pas intervertir les pôles.* On ajoute alors deux fois le volume d'un mélange d'alcool-acétone. On agite. La

précipitation totale n'est pas immédiate. Il est préférable d'attendre quelques heures, de lire la cataphorèse le lendemain matin. On distingue alors des produits de précipitation qui peuvent être divisés, d'après leur aspect, en deux classes : les « *flocons* » et le « *précipité* ».

« Les tubes correspondant au terme flocon présentent, d'après F. VLÈS, de gros flocons aux bords estompés et légers, légèrement bleutés, qui, par agitation du tube, se dispersent en une pseudo-solution à opalescence bleuâtre. La lumière diffusée à 90° présente une notable polarisation.

« Les tubes correspondant au terme « précipité » montrent, au contraire, un résidu d'aspect pulvérulent, capable d'adhérer au fond du tube, et qui, lorsqu'il est remis en suspension par agitation, prend une teinte grisâtre sans opalescence bleue. La polarisation latérale est faible, sinon nulle ».

La différence d'aspect entre « flocons » et « précipité » est encore accentuée par chauffage modéré. On plonge dans un bain marie à 90° le tube flocons et le tube précipité, pendant quelques minutes. Le tube flocons prend un aspect bleu, et le tube précipité un aspect gris.

Il est important de noter que la distinction entre flocons et précipité est liée à la technique employée pour la précipitation. Si l'on change le réactif, les résultats peuvent changer. Comme l'a montré Fred VLÈS, si au lieu de précipiter par l'alcool-acétone, on précipite par l'acide picrique à demi-saturation, on fait flocculer une substance qui correspond sensiblement aux flocons seuls de la technique d'alcool-acétone.

L'expérience montre que les points isoélectriques des « flocons » et du « précipité » ne coïncident pas, mais en général se complètent. Les « flocons » paraissent plus importants ; on a principalement fait mention, dans ce travail, des points isoélectriques des flocons.

On note les résultats de la façon suivante :

On représente par les signes + + l'intensité de la précipitation, 4 croix représentant la précipitation maxima, zéro, notant qu'il n'y a eu aucun transport. Les flèches montrent le sens du transport, soit à gauche, au pôle positif, soit à droite, au pôle négatif.

Ainsi la cataphorèse a pour but de mettre en évidence :

1° Pour un pH déterminé, le sens du transport des protides.

2° Dans la gamme des pH, la position du ou des points isoélectriques et des points neutres.

C'est ainsi que la cataphorèse représentée par le graphique ci-dessous, nous montre deux points isoélec-

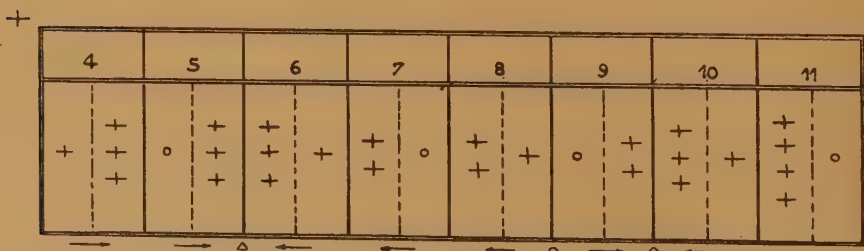


FIG. N° 7.

triques, l'un à pH 5,5, l'autre à pH 9,5 et un point neutre à pH 8,5. Les points isoélectriques sont représentés par le symbole Δ et les points neutres par O.

Deuxième Partie

Points isoélectriques
du sérum sanguin
et Cellulies

Pour faire saisir avec plus de clarté, plus de netteté, les résultats des cataphorèses de sérum de sujets cellulitiques, nous avons auparavant analysé les résultats donnés par les cataphorèses de sérum sanguin, soit de sujets normaux, soit de sujets atteints de divers processus physio-pathologiques

CHAPITRE I

Les points isoélectriques du sérum sanguin normal et pathologique

1° SERUM DE SUJETS NORMAUX

Nous avons effectué des cataphorèses de sérum de sujets normaux, et nous avons toujours trouvé les différents points isoélectriques que décrivent le Professeur F. VLÈS et ses élèves.

a) HOMMES NORMAUX.

Dans la zone de pH, allant de pH 4 à pH 12, on distingue, chez les hommes normaux, 3 *points isoélectriques* :

Le *point* α situé autour de pH 5,5. Point isoélectrique stable.

Le point γ situé entre pH 9 et pH 12,5.

γ est un point moins stable que le point α , sans que l'on puisse tirer, actuellement du moins, des conclusions de la variation de sa position dans l'échelle des pH.

Le point β , situé en dessous de pH 4, déterminé par extrapolation.

On soupçonne par extrapolation un 4^e point isoélectrique δ , qui serait supérieur à pH 12.

Il est important de noter que ces divers points isoélectriques peuvent ne pas être tous présents dans la cataphorèse d'un sérum même normal. Par contre, il faut souligner la constance de l'image cataphorétique du sérum d'un sujet normal. Aussi, si l'on représente graphiquement les points isoélectriques du sérum d'un sujet normal étudié à de longs intervalles de temps, on constate que les divers points isoélectriques α , γ , etc... s'inscrivent sur une série de droites parallèles. (Cf. Observation I).

b) FEMMES NORMALES.

Chez la femme, 3 cas sont à considérer, suivant qu'on s'adresse à des filles vierges, à des femmes adultes ou à des femmes enceintes. La femme présente des inégalités suivant son état génital.

1. *Fille vierge.* — Le sérum présente un point α très stable au pH 5,5.

Il occupe donc la même position que chez l'homme.

Par contre, les points isoélectriques γ et β sont beaucoup moins nets, même peu sûrs.

2. *Femme*. — Le point α est nettement décalé. Au lieu d'être à pH 5,5, il est situé entre pH 6,5 et 7,5.

Le point γ , d'après F. VLÈS, serait rarement représenté.

3. *Femme enceinte*. — Chez la femme enceinte, il est important de faire remarquer l'instabilité du point α , qui se déplace entre les pH 5,5 et 7,5, même 8 et 8,5 et parfois manque.

Le fait saillant est la présence presque constante du point γ , point si inconstant chez la femme normale. Chez la femme enceinte, surtout à partir du 4^e mois, on détecte le point γ entre les pH 8 et 12. Mais, comme le fait remarquer F. VLÈS (1) « les irrégularités des oscillations
« des points α et γ semblent disparaître au moment du
« terme, les points se fixent exactement à pH 6,5 et 10.
« Précédant cette phase, on remarque au milieu du 9^e
« mois, une ascension de γ avec montée d' α . Par con-
« séquent, les caractéristiques du sérum de femmes en-
« ceintes sont donc les oscillations irrégulières, gros-
« sièrement corrélatives de α et de γ , la présence pres-
« que constante de γ , et la fixité au moment du terme ».

(1) Recherches sur les propriétés physico-chimiques des tissus en relation avec l'état normal ou pathologique de l'organisme. 3^e partie. Recherches sur le sérum humain, par F. VLÈS et A. DE COULON. *Archives de Physique biologique*, p. 161, tome V, 1926-1927.

2° SERUMS PATHOLOGIQUES

Il était naturel de penser à des décalages, souvent considérables, dans les cas pathologiques, des points isoélectriques du sérum, pierre de touche si sensible des modifications des protéines.

En effet, F. VLÈS et son école, les travaux de ROSSIER, ont étudié le déplacement des points isoélectriques des constituants du sérum au cours des maladies infectieuses. « L'étude complète, écrit F. VLÈS, de l'évolution des points isoélectriques au cours d'une maladie infectieuse aiguë chez l'homme met en évidence que le déplacement semble bien précéder l'apparition des symptômes cliniques, l'abaissement est corollaire de l'amélioration de l'état du malade ; le point reste encore décalé après la guérison clinique, revient vers la normale au moyen d'oscillations, et avant de se fixer sur son ancienne valeur subit une phase de négativité ».

VLÈS et ROSSIER ont étudié des sérums d'états infectieux très divers, scarlatine, grippe, ostéomyélite, pneumonie, blennorragie. Ils ont effectué des déterminations des points isoélectriques sur des sérums de syphilitiques, de cancéreux, de tuberculeux.

D'après F. VLÈS et DE COULON, il existerait un certain nombre de caractéristiques générales.

Le point α subit le plus souvent (72 %) un décalage, le faisant sortir de la zone normale et quelquefois disparaître complètement.

« La répartition en fréquence du décalage est inégale dans les diverses affections. C'est ainsi que la sortie de α par élévation au-dessus de la zone normale paraît sensiblement constante (100 %) dans les infections aiguës en cours d'état ; très fréquente dans certaines syphilis (hommes 93 %) ; bien moins accentuée, par exemple, dans des affections chroniques, comme la tuberculose ou le cancer (environ 60 %). Une absence complète de point isoélectrique entre pH 4 et pH 12 a accompagné un certain nombre de cas graves, suivis de mort dans un délai assez bref (cancers inopérables, tuberculose). Au point de vue des détails relatifs à quelques affections, les caractéristiques ont été les suivantes :

Affections aiguës. — Le point α est fortement en dehors de la zone normale (le plus souvent au-dessus), dans laquelle il revient à la convalescence, γ est irrégulièrement visible.

Syphilis. — Remontée de α dans un grand nombre de cas.

Rareté de γ .

Raréfaction des points isoélectriques (cf. Observ. 2).

Cancer. — α est peu décalé, souvent dans la zone normale, dans les cancers inopérables, la zone médiane de l'échelle est en général vide de points isoélectriques.

Tuberculose. — Oscillations de α restant dans la zone normale au début d'affections, en sortant dans les cas graves.

CHAPITRE II

Les points isoélectriques du sérum sanguin dans les cellulies

1^{er} LA NOTION DE CELLULIE

Bien que la conception des troubles celluliques tende à devenir classique, il nous a paru nécessaire, pour faciliter la compréhension de l'exposé de nos recherches, d'effectuer une brève mise au point du problème. Nous l'entreprendrons plus particulièrement sous l'angle pathogénique. Pour ce faire, nous nous appuyerons avant tout sur les travaux du Professeur PASTOR et d'Henri JAMICOT.

Le terme de *cellulie* s'applique à ces états étiquetés « paracystes », « œdème fibro-plastique », « engorgement lymphatique », « œdème cellulitique », « fibro-œdème cellulite » (des Anglais), plus communément appe-

les *cellulites* ; mais ceux-mêmes, qui se sont fait les défenseurs de l'affection, ont dû critiquer l'étiquette qu'ils adoptent faute de mieux. L'appellation de « *cellulite* » est réservée depuis longtemps à des états infectieux du tissu cellulaire. (Congrès de l'Association française de Chirurgie, 1930). Il apparaît gênant de désigner d'un même nom d'autres états pathologiques du tissu cellulaire dont une des grandes caractéristiques est de n'être point inflammatoire. Aussi le Professeur PAVIOT et H. JARRICOT ont-ils proposé le terme de *cellulie*.

En fait, quels états désigne-t-on sous l'étiquette de cellulies ; quel en est le concept nosologique ?

L'existence des cellulies ressort avant tout d'une séméiologie exacte, plus précisément d'une exploration correcte du tissu cellulaire.

Le tissu cellulaire de BICHAT, tissu connectif de RENAUT (dont le tissu cellulaire sous-cutané n'est qu'un département) est le tissu de la nutrition. Tissu noble par excellence, il « doit être considéré comme le troisième tissu commun entrant dans la constitution du milieu intérieur des animaux, les deux premiers étant la lymphe et le sang » (RENAUT).

Or, nous ignorons à peu près tout de sa vie physiologique, « de ce qui en régit les évolutions et les dérèglements » (LERICHE). De sa vie pathologique, nos connaissances sont tout aussi indigentes. Ceci tient, pour une grande part, aux difficultés d'étude d'ordre technique, à la carence de nos moyens d'exploration.

Dans ce milieu semi-liquide, en perpétuelle transformation, les troubles physio-pathologiques sont, pour la plupart, d'ordre essentiellement vaso-moteur. Nos techniques histo-pathologiques ne peuvent les fixer qu'incomplètement. Cependant, s'il manque beaucoup à nos connaissances, l'essentiel du processus, dans les manifestations qui nous occupent, a été saisi par l'étude de biopsies réalisées surtout par l'école du Professeur PAVIOT. On peut dire que *le substratum du processus est avant tout dans un à-coup vaso-moteur, déclenchant l'inondation séreuse de RENAUT*. L'exsudat liquide peut se résorber ou s'organiser. Ainsi prend naissance l'infiltrat cellulaire.

Cliniquement, cette perturbation intra-tissulaire sera décelée par la palpation. Celle-ci pratiquement n'explore que le tissu cellulaire sous-cutané. Là, soit par la palpation habituelle, soit par l'exploration dite du palper-rouler, dérivé de la malaxation, on décele l'*infiltrat cellulaire à ses divers stades*, de l'état œdémateux à la fine crépitation neigeuse (cellulœdème) aux nodules durs enchassés profondément dans les espaces interfasciculaires musculaires (scléro ou fibro-cellulie).

Ainsi apparaît la caractéristique de ces états. Elle est fournie par la palpation qui décèle l'infiltrat cellulaire. Mais là, nous devons distinguer. Déceler en une région du tissu cellulaire un infiltrat cellulaire n'est faire qu'un geste séméiologique. Ce n'est point faire un diagnostic.

En effet, au sein du tissu cellulaire, peuvent naître des réactions isolées, en placards, pourrait-on dire. Ces zones d'infiltrat cellulaire apparaissent liées à une lésion ailleurs située, viscérale le plus souvent. A ces

formations on peut accorder le nom de *cellulie-réflexe* dont le prototype est la *dermalgie réflexe* des affections viscérales aiguës, appendiculaires par exemple.

Par contre, nous accordons le nom de *syndrome cellulaire* à tout état où le tissu cellulaire est, en quelque sorte, pour son propre compte, le siège de processus d'infiltration cellulaire. Ces syndromes celluliques accompagnent nombre de manifestations. Ils s'avèrent d'une rare fréquence pour quiconque consent à explorer l'état du tissu cellulaire. Dans un certain nombre de cas, les syndromes d'infiltration cellulaire représentent le caractère majeur et ce sont ces états que nous désignons plus communément du nom de *cellulie*. La scène clinique est très particulière.

Il s'agit d'états chroniques où la richesse du tableau fonctionnel égare facilement l'observateur non averti. Ces sujets nous apparaissent, avant tout, frappés d'un déséquilibre dans l'harmonie de leur rouage végétatif.

L'origine en est dans une rupture de l'équilibre du système vago-sympathique pour certains, du système endocrinien pour d'autres ; avec M. le Professeur PAVIOT, nous admettons plus volontiers que les perturbations de l'équilibre humoral représentent l'élément de fond de ces troubles. En fait, il se crée un cercle vicieux où l'on constate à la fois le retentissement réciproque des trois grands systèmes neuro-végétatif, humoral et endocrinien.

Essayons de schématiser l'allure clinique de ces malades sous un angle pathogénique.

En fouillant le passé de nombre de ces sujets, on

trouve, dès le jeune âge, des troubles de la même lignée que ceux que nous étudions. D'un mot, nous dirons qu'il s'agit d'*états d'hypersensibilité constitutionnelle, d'idiosyncrasie*. En fait, c'est dans la lignée héréditaire que nous trouvons le *primum movens* de la déficience.

On retrouve chez les *ascendants des stigmates de déficience hépatique*, l'existence de manifestations asthmatiformes, de diabète, de goutte, d'obésité, etc... Bref, ces malades appartiennent à ce qu'il est convenu d'appeler la lignée arthritique. Fréquemment aussi, on décèlera l'existence de *manifestations tuberculeuses* frappant les collatéraux et n'ayant donné que des troubles atténués chez le sujet.

Dans d'autres cas, de nombreuses causes s'offrent à nous comme susceptibles d'imprimer leur empreinte sur le terrain. Une longue histoire de suppuration, souvent avec rechutes multiples (pleurésie purulente, foyers d'ostéomyélite, plaies de guerre, etc.) ; des infections telles que le paludisme sont notées dans les antécédents. Parfois aussi, c'est une syphilis ancienne qui, bien que traitée, peut paraître avoir lentement modifié le terrain.

Ce que nous voudrions faire ressortir, c'est qu'en y prêtant attention, les cellulies paraissent évoluer presque toujours sur un terrain spécial, constitutionnel ou acquis. Il semble que ce terrain soit avant tout caractérisé par son *infériorité hépatique*. Nous allons revenir sur cette notion.

Il ne s'agit pas d'une insuffisance hépatique, au sens vrai du mot, portant sur telle fonction déterminée de la glande hépatique, insuffisance dont on puisse affirmer l'exacte polarité. Nul auteur n'a pu mettre en évi-

dence chez les malades de cet ordre l'existence constante d'une déficience signée par un test de laboratoire. On ne saurait s'en étonner, quand on veut bien réfléchir au complexe de l'intrication des fonctions cellulaires hépatiques, à l'absence de tout test explorant directement, sans intermédiaire, chacune des principales fonctions hépatiques.

Il faut s'armer d'esprit critique si l'on veut, rejetant l'illusion des « séries heureuses ou malheureuses », essayer de démêler l'exacte valeur de tel test proposé.

Ce que nous pouvons dire, c'est que nous n'avons pu prouver, en série, par les tests de laboratoire, chez de tels malades, l'existence d'une insuffisance hépatique.

C'est là qu'apparaît le désaccord entre les données cliniques telles que nous les concevons et nos moyens d'investigation. Car sur ce terrain vit tout un groupe de manifestations pathologiques de même valeur, pour ainsi dire de même souche : migraines, urticaire, prurit, dermatoses diverses, eczéma en particulier ; l'asthme, les troubles digestifs à note colitique ou gastrique, les crises de foie avec ou sans ictère, les ecchymoses spontanées ou faciles, font partie du cortège clinique. Or, il semble bien que ces manifestations aient partie liée directement avec l'insuffisance fonctionnelle du foie.

Et c'est cliniquement cette insuffisance fonctionnelle hépatique, si difficile à définir exactement, qui nous semble représenter le fond de ce terrain, sans que nous puissions dire, si cette déficience hépatique relative a permis l'action des facteurs sensibilisants ou si elle relève de leur action.

Sur ce terrain ainsi préparé, sensibilisé, pour employer l'expression en vogue, de nombreuses causes peuvent agir pour déclencher les manifestations cliniques des syndromes celluliques. *A vrai dire, la distinction entre facteurs sensibilisants et facteurs déclenchants n'a que la valeur d'un schéma.* Elle nous aide à faire saisir notre pensée, mais correspond cependant, semble-t-il, au fond même des choses. Il est souvent difficile, dans la complexité de l'histoire clinique de chaque jour, de faire de telles discriminations. La distinction que proposent le Professeur PAVIOT et H. JARRICOT ressort plus de la synthèse que de l'étude analytique des cas particuliers. Elle a le mérite de conduire à une conception thérapeutique active.

Le syndrome cellulaire, fonctionnellement latent, durant une assez longue période, peut se traduire par toute une série de troubles, à la suite de processus morbides souvent d'importance secondaire en apparence, et partant négligés.

C'est ainsi qu'après une infection aiguë, notable, ou, au contraire des plus minimes, un état grippal d'apparence banale, par exemple, éclosent tous les troubles. Bien plus souvent encore, le processus déclanchant sera découvert dans une infection ou une intoxication évoluant à bas bruit. C'est là rôle fréquemment dévolu aux infections dentaires sous forme d'infections apicales, de pyorrhée alvéolo-dentaire, de chicots négligés, surtout de racines infectées, soigneusement dissimulées sous un dentier. La source déclanchante peut être encore une infection urinaire méconnue (vieille urétrite

négligée), un foyer infectieux génital larvé, une infection intestinale. L'Ecole anglaise donne le premier rang au bacille de Morgan, rôle dévolu au colibacille en France. Les intoxications chroniques larvées peuvent jouer un rôle de premier ordre. C'est ainsi qu'il faut toujours penser à l'oxycarbonisme chronique professionnel ou ménager, à l'anaphylaxie alimentaire.

Ainsi donc, il apparaît à l'analyse que les états celluliques peuvent entrer dans le cadre des manifestations d'hypersensibilité.

Il était tentant d'essayer de pénétrer le *substratum humoral* de ces états.

On voit affirmer fréquemment, dans les syndromes celluliques, l'existence d'anomalies de certains des constituants du sérum sanguin. Pour nombre d'auteurs, l'hypercholestérinémie, l'hyperuricémie, etc..., et ceci varie suivant les doctrines, sont presque de règle dans les états celluliques.

MM. PAVIOT, H. JARRICOT, avec la collaboration de MM. DORCHE et BÉNITTE (1) ont cherché à vérifier ces données. Ils ont dosé dans le sérum sanguin prélevé chez des sujets celluliques (nous reproduirons un certain nombre de ces observations) à jeun depuis plus de douze heures, les sérines, les globulines, l'urée, l'azote total non protéique, l'azote résiduel, l'acide urique, le cholestérol, et exprimé le rapport S/G, le rapport azo-

(1) PAVIOT, H. JARRICOT, DORCHE et BÉNITTE. Les cellulies. Leur syndrome humoral. *Journ. Méd. Lyon*, 20 janv. 1934.

témique, la bilirubinémie. Ils n'ont pas trouvé d'altérations d'un des éléments du sérum ayant un sens constant. « En résumé, disent-ils, il n'existe pas, pour nous, dans les cellulies, d'altérations humorales caractérisées par l'anomalie constante, voire même fréquente, d'un des constituants du sérum envisagé. Les cas d'hyperuricémie, d'hypercholestérinémie, etc., qu'on peut signaler doivent être considérés comme des observations particulières et non comme la traduction d'une règle générale ».

2° CELLULIE ET POINTS ISOELECTRIQUES DU SERUM SANGUIN

On pouvait considérer qu'il était difficile de pénétrer davantage dans la connaissance de l'état humoral des sujets atteints de cellulie. L'analyse chimique du sérum s'avérait méthode trop peu souple pour nous fournir le substratum humoral des processus celluliques. A bien analyser le mode évolutif de tels malades, on ne peut manquer d'être frappé par l'impression d'instabilité qui semble dominer leur état. C'est alors que, sous l'inspiration du Professeur FLORENCE, poursuivant l'étude des points isoélectriques du sérum sanguin de sujets celluliques, nous n'avons pas tardé à constater les profondes modifications traduites par les cataphorèses. *L'extraordinaire inconstance des points isoélectriques du sérum paraît être l'élément majeur de ces altérations.*

On en prend un compte exact en se reportant aux observations qui suivent et aux graphiques qui les accompagnent. Nous avons déjà insisté sur l'uniformité des résultats de cataphorèses faites à intervalles espacés avec le sérum sanguin d'un sujet normal. Lorsqu'on essaye de reproduire graphiquement de telles cataphorèses, on peut dire que les différents points isoélectriques du sérum normal s'inscrivent sur des droites sensiblement parallèles.

Cette uniformité dans le résultat des cataphorèses se retrouve chez des sujets frappés d'une infection chronique, mais non évolutive ; tel est le cas de syphilitiques avérés, dont l'infection traitée peut être considérée comme éteinte. Les points isoélectriques de leur sérum sont modifiés par rapport à ceux d'un sujet normal ; mais, chez de tels sujets, les cataphorèses à intervalles éloignés donnent toujours les mêmes résultats.

Or, quand on s'adresse à des sujets celluliques, on constate immédiatement le contraste qui existe entre l'uniformité de la représentation graphique des cataphorèses successives à intervalles éloignés d'un sujet normal et le graphique capricieux, tourmenté, imprévisible, donné par les cataphorèses d'un sérum cellulaire.

Il importe de fixer là un point essentiel. *Nous ne voulons pas dire qu'il existe une figure cataphorétique anormale, symptomatique d'un état cellulaire.* Cela est possible. Et, nous avons obtenu quelques images de cataphorèses qui présentent un aspect singulier avec un déplacement d'ensemble vers le pôle positif des colloïdes

très chargés électro-négativement dans toute la gamme des pH observés.

Cette image cataphorétique est d'autant plus intéressante que nous ne l'avons rencontrée que chez les sujets porteurs de manifestations d'hypersensibilité, et que, d'autre part, *elle se rapproche étrangement d'images de cataphorèses obtenues chez des lapins anaphylactisés chroniquement par voie intra-veineuse ou intra-péritonéale au sérum de cheval.*

Mais, nous ne pouvons pas affirmer la valeur de cette image cataphorétique qui est d'ailleurs inconstante.

Ainsi, on ne peut pas dire *actuellement* qu'il existe une figure cataphorétique anormale signant l'existence de manifestations allergiques.

Par contre, ce qui nous apparaît comme une caractéristique, c'est le fait de *variations des points isoélectriques du sérum sanguin déterminés à des examens successifs*, à quelques jours, voire à quelques heures de distance.

Ces changements dans les images cataphorétiques successives ont été soit spontanés (ou du moins apparemment tels), soit provoqués, paraissant accompagner une « poussée cellulaire ».

En d'autres termes, dans ces états où la chimie analytique et quantitative ne montrait que peu ou pas d'altérations, nous avons constaté des perturbations continuelles des points isoélectriques du sérum. Celles-ci traduisent très probablement les variations perpétuelles, le bouleversement des protides dans les processus cellulaires. C'est là un élément de caractère fondamental. Le comportement clinique de tels malades

s'éclaire d'un jour nouveau. Il semble qu'on puisse au moins accorder un tel substratum physio-anatomique à la notion de poussée cellulique, si l'on s'en réfère aux faits suivants :

Dans l'observation III, en dehors d'un décalage des points isoélectriques, par rapport à ceux du sérum normal, on constate une certaine uniformité du graphique pour plusieurs cataphorèses faites à quelques jours de distance. Survient alors une crise douloureuse cellulique et immédiatement la cataphorèse traduit un bouleversement complet de l'équilibre protidique.

Bien plus, ce bouleversement a été reproduit en quelque sorte physio-expérimentalement, comme nous le voyons dans les observations IV et V. Chez ces deux malades, l'absorption de 200 gr. de lait, en vue d'étudier la crise hémoclasique, déclenchait l'apparition, dans les 24 heures, d'une poussée cellulique avec infiltrat palpable, douleurs localisées et phénomènes généraux (agitation, frissons, hypothermie, angoisse). Parallèlement à ces manifestations, l'équilibre protidique paraissait profondément troublé si l'on s'en référait aux modifications profondes des cataphorèses. La perturbation dans ces cas était telle que les points isoélectriques n'étaient plus décelables dans la gamme des pH explorés.

Il nous est, à l'heure actuelle, impossible de préciser davantage les altérations que nous avons envisagées. Il est certain que les modifications des points isoélectriques du sérum dans les chocs expérimentaux provoqués chez des malades sensibilisés apparaissent de façon

précoce. Une prise de sang faite une à deux heures après l'ingestion de lait donne une image cataphorétique déjà différente de celle obtenue chez le sujet à jeun. Notons en passant qu'il est d'ailleurs difficile chez de tels malades de pouvoir admettre qu'on a provoqué ces variations de la cataphorèse. Car, sans manifestations cliniques évidentes, opérant dans les mêmes conditions physio-cliniques, chez de tels malades, les images cataphorétiques peuvent être différentes. C'est là un point critique qu'il nous fallait souligner. En essayant d'éliminer de telles variations chez des sujets que nous connaissions pour avoir sensiblement les mêmes cataphorèses à jeun, il nous a semblé que, dans certains cas, le choc déterminait la perturbation des points isoélectriques au maximum dans les 20 à 30 heures qui suivent l'action de l'agent déterminant le choc.

Il est d'ailleurs intéressant de noter que c'est à ce moment où les manifestations cliniques du choc, dans les conditions où nous opérons (ingestion de lait), sont au maximum. M. le Professeur PAVIOT a coutume de souligner dans son enseignement clinique la nécessité de rechercher chez de tels sujets, en présence d'un choc, l'origine des manifestations, non dans les heures immédiates qui précèdent, mais au moins quinze à vingt heures auparavant : c'est le dîner de la veille au soir qui déclenchera dans la journée du lendemain les manifestations de choc.

Mais on sent assez rapidement les difficultés auxquelles on se heurte dans l'analyse de cette expérimentation physio-clinique. Avec M. le Professeur FLORENCE

et H. JARRICOT, nous en avons tiré, d'une part, des indications qui nous paraissent de premier ordre pour la compréhension des processus pathologiques, et d'autre part, des indications de travail.

En effet, la possibilité de mettre en évidence par l'analyse cataphorétique des altérations des protides du sérum, là où l'analyse chimique ne décele aucune perturbation notable, a incité M. le Professeur FLORENCE et H. JARRICOT à appliquer la méthode des cataphorèses à l'étude du sérum dans les états anaphylactiques expérimentaux, étude actuellement en cours.

Pour nous résumer, nous pouvons dire, comme nous l'avons écrit avec MM. PAVIOT, FLORENCE et H. JARRICOT (1), qu'il semble se dégager de nos observations, qui constituent presque autant d'expériences, les idées suivantes :

Dans les états celluliques, qui rentrent dans le cadre des manifestations d'hypersensibilité, les rapports des éléments cristalloïdes du sérum restent à peu près fixes, lorsqu'on les interroge avec les méthodes habituelles de l'analyse chimique. De même, l'analyse chimique semble ne montrer aucune altération constante des colloïdes sériques. *Et cependant, les colloïdes du sérum semblent subir des modifications de leur état physico-chimique. Mais seule, à l'heure actuelle, la cataphorèse décele ces modifications.*

(1) PAVIOT, G. FLORENCE, H. et L. JARRICOT. Contribution physico-chimique à l'étude de l'état d'allergie. (Le point iso-électrique du sérum dans les cellulies). *Journal de Médecine de Lyon*, 20 janvier 1934.

On voit les points isoélectriques s'élever dans l'échelle des pH et être déplacés vers les pH alcalins.

Très souvent, l'image cataphorétique est modifiée dans le sens suivant. On rencontre des colloïdes très chargés électro-négativement et qui se portent au pôle positif du tube à cataphorèse dans toute la gamme des pH observés. Comme nous l'avons déjà dit, sans qu'on puisse en affirmer l'identité, cette image se rapproche de celle que nous avons plusieurs fois obtenue dans les cas de chocs expérimentaux chez le lapin.

En fait, ce qui résulte de nos recherches, c'est l'extraordinaire instabilité physico-chimique des colloïdes du sérum des malades examinés, traduisant une véritable labilité de leur équilibre. Il est difficile d'obtenir une même image cataphorétique à quelques jours de distance chez de tels malades. « Ces sujets semblent courir, suivant l'expression du Professeur FLORENCE, après un équilibre perturbé par la moindre variation alimentaire, thérapeutique ou autre ».

Tels sont les rapports qui nous semblent exister entre les manifestations cliniques des cellulies et leur syndrome humoral vu à travers l'analyse cataphorétique du sérum sanguin. On conçoit facilement à la fois l'importance et l'insuffisance de ces données. Précisons.

Jusqu'à ces recherches, les syndromes celluliques, et nous croyons que cela est vrai de tous les états d'hypersensibilité, échappaient à l'analyse physico-chimique. *Il semble qu'on puisse avoir dans la méthode cataphorétique un moyen d'en approcher le mécanisme pathogénique et, si les recherches en cours se vérifient, d'ap-*

parenter plus encore ces manifestations aux états de choc anaphylactique.

Mais le problème doit être creusé bien davantage sur le terrain expérimental. Car, si la labilité de l'équilibre protidique apparaît comme une des caractéristiques maîtresses des états d'hypersensibilité, rien ne permet de dire si l'instabilité de cet équilibre est le substratum de l'état d'allergie ou si elle n'en est qu'une expression.

En d'autres termes, *nous ne savons actuellement si l'extrême instabilité physico-chimique des colloïdes du sérum est due à l'état d'allergie ou si elle provoque cet état.*

Quoiqu'il en soit du déterminisme exact du processus, nous voulons, pour terminer, souligner avec le Professeur FLORENCE et H. JARRICOT l'instabilité de cet équilibre protidique que nous a appris à connaître la méthode des cataphorèses. *Elle seule permet de comprendre le comportement de ces sujets hypersensibilisés, et comment des causes multiples, insignifiantes en apparence, négligées par de bons esprits parce que trop minimes, sont capables d'engendrer des troubles profonds, chez de tels malades. Nous faisons allusion ici aux perturbations déclenchées par l'ingestion d'aliments même en quantité minime, expliquant la nécessité de régimes sévères où seul l'élément qualitatif intervient et non l'élément quantitatif. Il faut avoir vu le bouleversement des images cataphorétiques entraîné chez certains de ces sujets par l'ingestion de 200 grammes de lait, pour comprendre, dans de tels cas, la nécessité de rigoureux régimes d'exclusion, tels que les préconise M. le Professeur PAVIOT.*

CHAPITRE III

Observations

Sur nos 17 observations représentant 49 cataphorèses, nous avons retenu dix observations de cellulies.

Ces observations ont toutes été recueillies dans le service de la Clinique médicale du Professeur PAVIOT.

Les images cataphorétiques sont typiques. Pour en faire plus aisément saisir l'aspect, nous avons reproduit graphiquement les cataphorèses d'un sujet normal (Obs. 1) et celles d'une malade atteinte d'une affection chronique « stabilisée » (Obs. II).

OBS. I. — Cl. J. 20 ans. Homme. Sujet normal. Cataphorèses faites de semaine en semaine durant cinq semaines. On remarquera l'uniformité du graphique traduisant le peu de variation des points isoélectriques, surtout du point α (Fig. 8).

OBS. II. — Gir..., 64 ans. Femme. Syphilis ancienne. Amaurose par atrophie optique bilatérale. Insuffisance aortique bien compensée. Pas de lésion nettement évolutive.

Le point isoélectrique α se maintient très régulièrement entre pH 8 et pH 9. (A signaler le rapprochement des prises de sang 9, 10, 11 et 16 janvier, qui n'ont nullement influé sur le point isoélectrique).

Le point isoélectrique β apparaît le 11 et le 16 janvier. Il doit être extrapolé dans les deux premières cataphorèses.

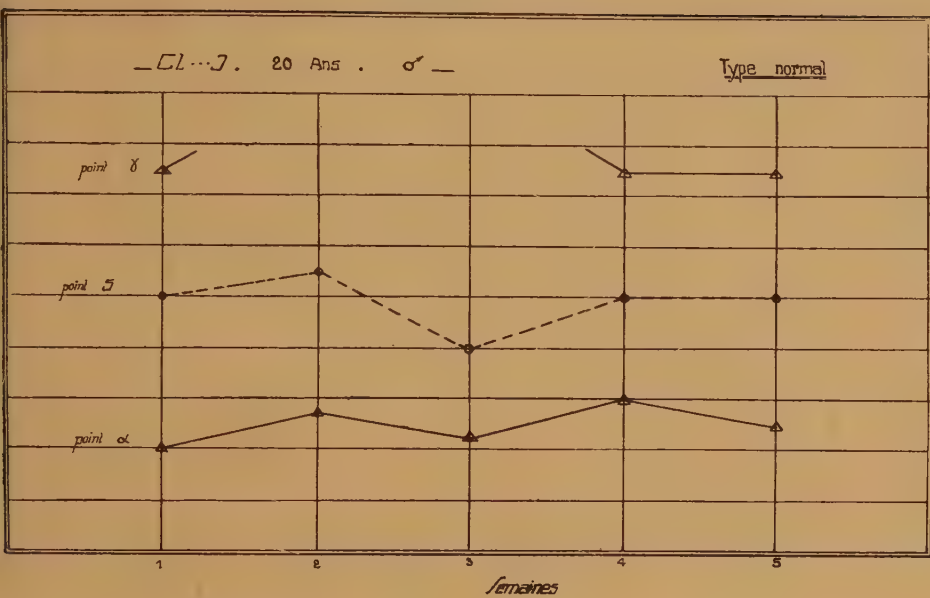
Là encore, le graphique est uniforme, mais avec des points isoélectriques déplacés (Fig. 9).

OBS. III. — Deronz..., Femme.

1) Pas de facteurs héréditaires nets : mère morte à 36 ans le lendemain de la naissance de la malade ; père mort à 67 ans d'ictus. Deux frères et une sœur bien portants ; un frère est un grand hépatique.

2) Oxycarbonisme chronique professionnel : travaille pendant 11 ans, chez elle, à souder des anneaux de

OBSERVATION N° I.



OBSERVATION N° II.

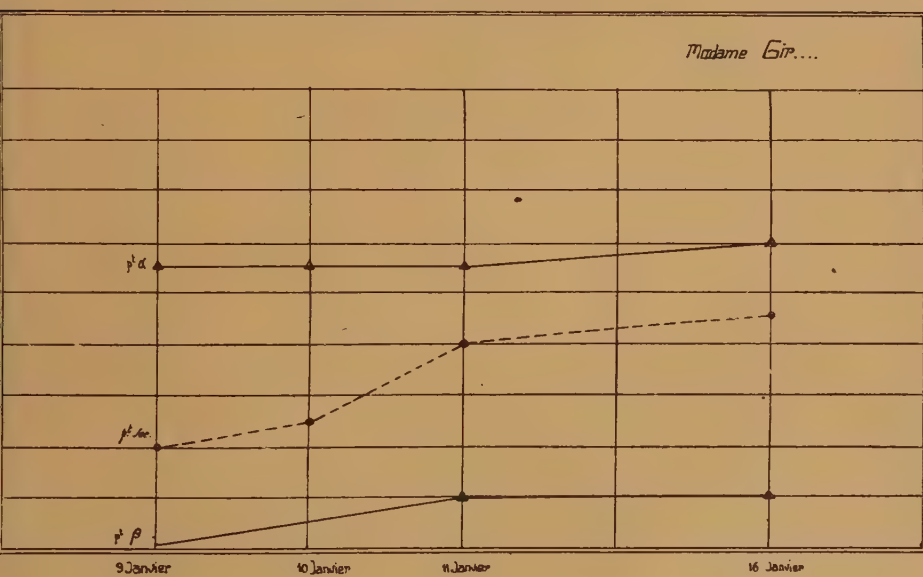


FIG. N°s 8 et 9.

verre au chalumeau à gaz. A cessé depuis 5 ans, mais fait cuisine, lavage et repassage au gaz, dans une pièce attenant à la chambre.

3) En septembre 1932, 4 mois avant d'entrer dans le service, apparition la nuit de fourmillements douloureux, insupportables, partant de la région lombaire, descendant le long des cuisses ; ils disparaissent lorsque la malade se lève, réapparaissant dès que la malade se recouche.

En octobre, la malade est soignée successivement pour sciatique, pour lumbago ; on pense à des douleurs liées à une sacralisation lombaire, à une compression dans le petit bassin, etc..., douleurs intolérables. Sommeil impossible.

En décembre, on examine la malade. Infiltration cellulaire très intense, prédominant dans la région lombaire. Traitement désensibilisateur : en quelques jours, amélioration nette ; la malade peut dormir. Au bout de quinze jours, les massages sont commencés à raison de trois séances par semaine. A la quatrième séance, les douleurs réapparaissent, insupportables. Après la 8^e semaine (fin décembre 1932), se développe un œdème considérable des jambes ; visage bouffi.

4) Hospitalisée le 3 janvier 1933.

Fait dominant : les membres inférieurs sont augmentés de volume. Infiltration du type œdémateux au niveau des pieds et des chevilles ; œdème blanc, mou, gardant mal le godet ; sur le reste des membres infé-

rieurs, le tissu cellulaire apparaît dur, lardacé, épaissi. Douleurs vives à la pression du tissu cellulaire.

Infiltration très marquée des régions fessière et lombaire. Noyaux iliaques postérieurs douloureux, les uns arrondis, les autres allongés, atteignant les dimensions du petit doigt.

Infiltration des zones d'élection : deltoïdes, régions interscapulo-vertébrales, fosses sus-épineuses, etc...

Par ailleurs, examen à peu près négatif. Grains cholestériniens de la lèvre supérieure. Peau grasse, séborrhéique.

Cœur aux bruits normaux dans leur timbre et dans leur rythme. T. A. : 9/6. Ni sucre, ni albumine.

Règles régulières jusqu'alors.

Les points particuliers de cette observation résident dans la tendance œdémateuse de ce syndrome cellulaire. Il faut noter l'apparition d'œdème au cours des premiers massages (incident que nous avons constaté à plusieurs reprises).

1. — Point isoélectrique: sang pris à jeun le 4 janvier 1933. Point isoélectrique α déplacé à 8 ; le point isoélectrique β est net à pH 4. Un point isoélectrique secondaire à 6,5.

Le même jour, une analyse du sérum ne décelez l'existence d'aucune anomalie, si ce n'est une certaine diminution des protéines totales, 53 gr. 03 (sérines : 31 gr. 83 ; globulines : 21 gr. 20 ; S/G = 1,5).

2. — Sang prélevé à jeun le 7 février 1933. Même état clinique que précédemment. Cependant les douleurs spontanées se sont amendées ; persistance d'infiltrats

celluliques de la région inter-iliaque hypersensibles au palper-rouler.

La figure cataphorétique est sensiblement la même que précédemment. Apparition d'un point secondaire à pH 10,5.

3. — Prise de sang à jeun le 18 février. Période de règles. La malade, depuis le 13 février, n'avait plus d'œdème. Thérapeutique : traitement désensibilisateur ; rayons infra-rouges mal supportés ; applications diathermiques soulageant les douleurs. Précédant les règles, apparues le 15, nombreux malaises : sensation de poids dans la région précordiale ; surtout crises douloureuses dans les membres inférieurs, avec sueurs profuses localisées aux membres inférieurs. En même temps, réapparaît l'œdème, plus marqué encore que précédemment, occupant tout le membre inférieur, atteignant la région lombaire. Bouffissure de la face. Ni sucre, ni albumine.

Une analyse de sérum ne décèle aucune anomalie notable :

Sérines : 36 gr. 15.

Globulines : 26 gr. 27.

Protéines totales : 62 gr. 42.

S/G = 1.35.

Urée (xanthidrol) : 0 gr. 25.

N. total non protéique : 0 gr. 21.

N. résiduel : 0 gr. 09.

Rapport azotémique : 0,57.

Acide urique : 0 gr. 04.

Cholestérol : 1 gr.

Bilirubine (Unités V. d. Bergh) : 0,2.

Résistance globulaire (NaCl %) : H_1 : 0,50— H_2 : 0,42.

Points isoélectriques : la figure est à peu près analogue aux précédentes.

OBSERVATION N° III.

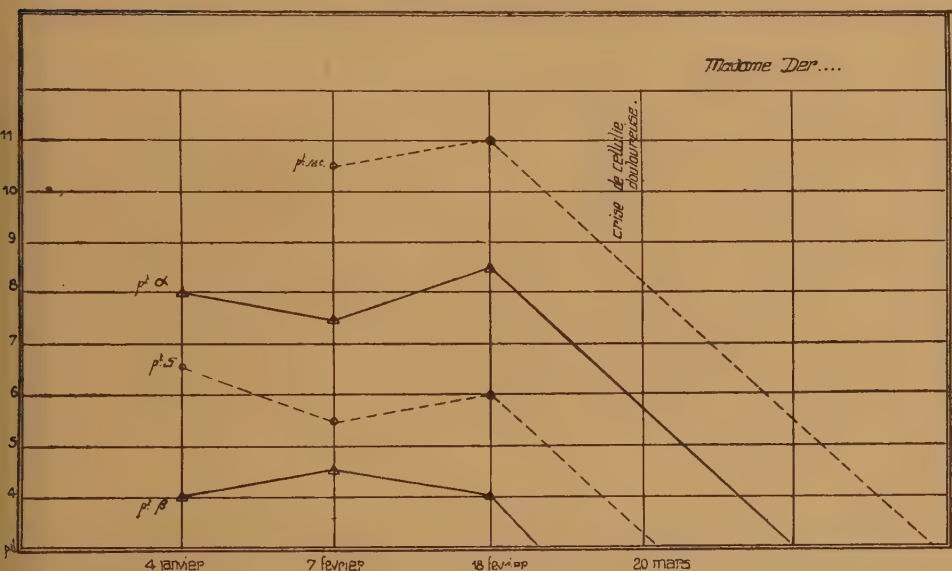


FIG. N° 10.

4. — La prise de sang pour point isoélectrique a été faite dans les conditions cliniques suivantes : l'œdème avait complètement disparu (25 février 1933) ; douleurs inconstantes.

Précédées de poussées douloureuses presque intolérables, le 16 mars débutent les règles qui s'arrêtent au bout de 24 heures.

Le 20 mars, prise de sang pour cataphorèse : une poussée cellitique aiguë réalise un curieux syndrome ;

la malade est littéralement figée sur le dos ; hyperesthésie telle de la région dorsale, que le moindre frôlement lui arrache des cris ; ce syndrome existe depuis 48 heures.

La cataphorèse montre une image entièrement différente des précédentes. Toutes les protéines sont chargées électro-négativement. Aucun point isoélectrique n'est décelable.

Le traitement a été continué : traitement désensibilisateur, massages, ondes courtes, extrait ovarien.

Par la suite, les règles se sont déroulées de façon normale. Bon état général. La malade quitte le service en juillet, ne souffrant plus. Revue en septembre 1933, on peut parler de guérison.

OBS. IV. — Barb... Gab. Fille. 23 ans.

A) Antécédents héréditaires inconnus : n'a pas connu ses parents.

A été soignée à 19 ans, pour « un point pleurétique droit » (?), affection qui n'a pas motivé l'arrêt du travail.

Elle a toujours travaillé (dévideuse en soierie) régulièrement jusqu'à 5 mois avant l'entrée.

A ce moment (juin 1932), la malade constate une augmentation de volume du dos du pied gauche : œdème blanc, mou. Pas de douleur spontanée. Mais gêne dans les mouvements de l'articulation tibio-tarsienne.

La malade est d'abord soignée pour « rhumatisme » ; puis on s'oriente vers le diagnostic d'arthrite tuberculeuse tibio-tarsienne : héliothérapie ; la malade est en-

voyée dans un solarium. Pas d'amélioration. La malade est alors hospitalisée dans un service de chirurgie.

B) Le 22 novembre 1932, la malade entre à la Clinique. Bon état général. A part un léger œdème, l'aspect du pied gauche est normal. Mouvements actifs et passifs de l'articulation tibio-tarsienne obtenus sans limitation ni douleur. L'abduction du pied est douloureuse. Squelette radiographiquement intact.

En tous les points d'élection, articulations sacro-iliaques, régions latérales des grands droits, face externe des bras et des cuisses, fosses sus-épineuses, on trouve de larges infiltrats celluliques. Aspect de la peau d'orange en de nombreux endroits. Vive douleur à la palpation, rendue par places presque impossible.

Ecchymoses au moindre heurt.

Denture en mauvais état : dent de sagesse, première grosse molaire et deuxième molaire supérieures gauches, première molaire supérieure droite sont entourées d'une collerette gingivale inflammatoire, et ne sont plus représentées que par des racines infectées.

Le reste de l'examen est négatif.

Analyse du sérum sanguin (sang recueilli à jeun) :

Sérines : 43 gr. 30.

Globulines : 36 gr. 83.

Protéines totales : 80 gr. 13.

S/G : 1,18.

Urée (xanthidrol) : 0 gr. 27.

N total non protéique : 0 gr. 21.

N résiduel : 0 gr. 08.

Rapport azotémique : 0,61.

Acide urique : 0 gr. 032.

Cholestérol : 1 gr. 70.

Bilirubine (unités V. d. Bergh) : 0,6.

Résistance globulaire (Na Cl %) : H_1 : 0,40 ; H_2 : 0,38.

1) Prise de sang à jeun (18 décembre 1932) : la cataphorèse montre que tous les colloïdes sont chargés électro-négativement et se transportent au pôle positif. Aucun point isoélectrique n'est donc décelable.

2) La malade a des poussées celluliques spontanées fréquentes.

Le 13 février, première prise de sang à jeun : le point isoélectrique α est net entre pH 6 et pH 7. Un point isoélectrique secondaire apparaît entre pH 5 et pH 6. Aucun autre point isoélectrique n'est décelable.

On fait ingérer 200 grammes de lait à la malade. Prise de sang une heure après l'ingestion. Le point isoélectrique α s'est élevé à 8,5. Le point secondaire précédemment signalé s'est abaissé entre 4 et 5. On voit apparaître un autre point isoélectrique à 9,5, laissant présager un point γ extrapolé au-dessus de 11.

Il est à noter qu'en même temps qu'on observait les modifications du sérum par l'étude des cataphorèses, l'épreuve de la crise de l'hémoclasie digestive se révélait positive. Avant le lait : globules blancs : 18.600 ; T.A. 12/7. Trois quarts d'heure après l'ingestion du lait : globules blancs : 13.640 ; T.A. 11/6.

3) Prise de sang (6 mars 1933), 20 minutes après l'ingestion de 200 grammes de lait chez la malade à jeun depuis 12 heures. Le point isoélectrique α est monté à

9,5, tandis qu'apparaît le point β à 6. Un point isoélectrique secondaire se maintient à 4,5. Le deuxième est monté à pH 8.

Comme précédemment, crise hémoclasique digestive.
Avant le lait : 12.090 globules blancs. 15 minutes après : 8.680.

OBSERVATION N° IV.

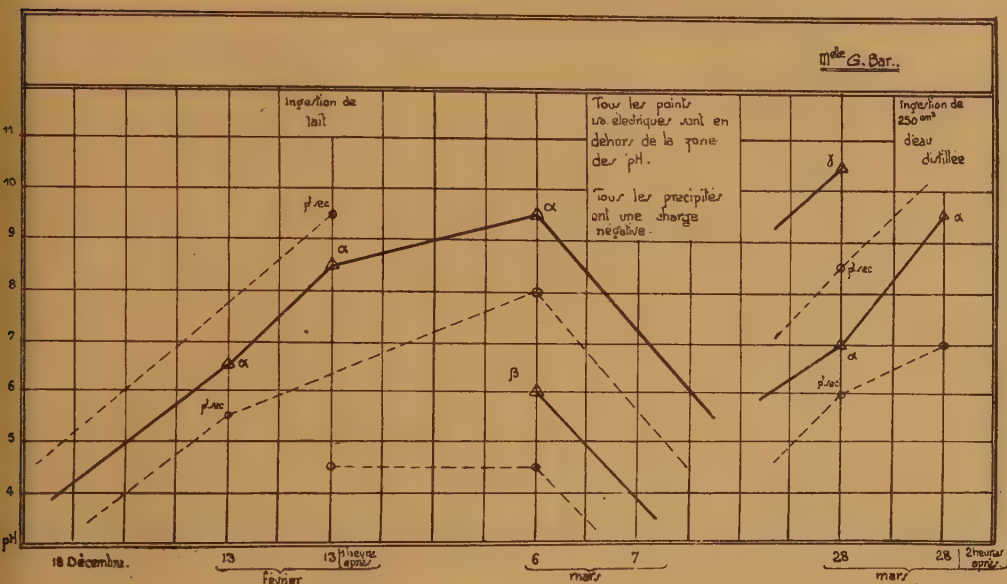


FIG. N° 11.

4) Le 7 mars, 24 heures après l'ingestion de lait, la cataphorèse montre un bouleversement complet. Toutes les micelles sont chargées électro-négativement comme à l'entrée. Aucun point isoélectrique n'est décelable.

Dans la nuit, poussée douloureuse péri-articulaire du genou gauche. Une cuti-réaction et une intradermo-réaction au lait pratiquées à ce niveau, avant l'appari-

tion de la poussée cellulaire, n'ont pas montré de réaction manifeste, lors du processus congestif local.

5) Prise de sang à jeun (28 mars). Le point isoélectrique α est revenu à pH 7. Le point γ jusqu'alors extrapolé, est entre 10 et 11. Les points secondaires se trouvent respectivement à 6 et à 8,5. En résumé, la figure est presque normale.

On fait alors ingérer 200 grammes d'eau distillée. Prise de sang : 120 minutes après l'ingestion, le point isoélectrique α est monté à pH 9,5 ; le point secondaire se trouve dans une grande zone entre 6, 7 et 8.

Crise hémoclasique provoquée par l'eau distillée. Avant l'ingestion, 11.780 globules blancs ; 15 minutes après : 8.060. 24 heures après, poussée cellulaire péri-articulaire au niveau du genou gauche.

La malade qui a reçu un traitement désensibilisateur, a été soumise à une toilette dentaire. Amélioration des troubles fonctionnels et généraux.

Quitte le service le 31 mars 1933 ; l'articulation tibio-tarsienne est normale. Mais, en général, le tissu cellulaire demeure infiltré.

Revue en octobre 1933, la malade n'a pas présenté d'incident nouveau.

OBS. V. — Sim. Boul... Fille. 18 ans.

A) Hérité tuberculeuse (grand'mère, mère à 22 ans, oncle à 42 ans morts de tuberculose pulmonaire).

B) Depuis deux ans, intoxication chronique professionnelle par le gaz d'éclairage (soudure de lampes électriques).

C) Depuis deux ans, troubles fonctionnels multiples : Hyposthénie. Algies multiples. Céphalées. Vertiges.

Troubles digestifs : nausées, vomissements bilieux à jeun, vomissements post-prandiaux immédiats.

Palpitations. Tremblement des extrémités. Angoisses. Tendance au collapsus.

Urticaire. Ecchymoses spontanées.

Règles douloureuses (auparavant règles normales).

D) Infiltration cellulaire aux zones d'élection, avec douleur vive au palper. Adiposité à marche rapide (23 kgs en deux ans) ; arthropathie protéinique ; hydarthrose du genou.

Corps thyroïde palpable. Métabolisme basal normal.

Points particuliers : au premier abord, avec trop de simplicité, on aurait pu dire : obésité chez une jeune fille, avec ensemble de troubles fonctionnels « d'allure névropathique ».

— Le terrain apparaît nettement tuberculinisé. La malade n'a jamais présenté de signes de tuberculose à proprement parler.

— Le facteur déclanchant semble là être à coup sûr l'oxycarbonisme chronique. Mais la malade est devenue une polysensibilisée. Dans le service, alors qu'elle était soumise à un régime d'exclusion (suppression des œufs, du lait, de la crème, des fromages, etc...) on observe un mardi matin, (21 décembre), une élévation

de température à 38°2, douleurs spontanées pré-tibiales gauches, avec hydarthrose légère du genou gauche. La malade raconte alors, qu'elle a mangé le dimanche des gâteaux à la crème ; dans la nuit du lundi au mardi, elle a ressenti une impression de froid avec frissons répétés.

Nous confirmons par deux fois ces faits, en provoquant, en quelque sorte expérimentalement, le même phénomène : poussée hydarthrosique, poussée cellulaire de la face externe de la cuisse gauche et de la région scapulaire gauche, une quarantaine d'heures après l'ingestion de 200 grammes de lait, la malade étant alors à jeun depuis plus de 12 heures.

Ayant remarqué que les phénomènes fluxionnaires apparaissaient toujours dans les mêmes régions, nous avons pratiqué en ces points intradermo et cuti-réaction au lait. Lors de la poussée locale déclanchée par l'ingestion *per os*, nous n'avons relevé aucune signe réactionnel au niveau de l'intradermo et de la cuti-réaction.

On doit noter : 1° Que ce choc local se produisait après un certain temps (30 à 40 heures). 2° Qu'en même temps que la poussée locale spontanément traduite par la douleur, il y avait une recrudescence nette des troubles fonctionnels : tremblement, agitation, sensation nauséuse, etc..

Cliniquement, on doit insister sur la multiplicité de ces troubles fonctionnels traduisant une dystonie neuro-végétative. Tous ces troubles peuvent être relevés chez des hypersensibles d'étiologie variable. Dans le cas présent, on peut peut-être voir un groupement en relation avec l'oxycarbonisme : céphalées, ver-

tiges, étourdissements, troubles digestifs. Mais ce groupement n'a rien de caractéristique.

Traitement : régime désensibilisateur ; peptones préprandiales ; chlorure de calcium. Emgé injectable. Thyroxine injectable.

OBSERVATION N° V.

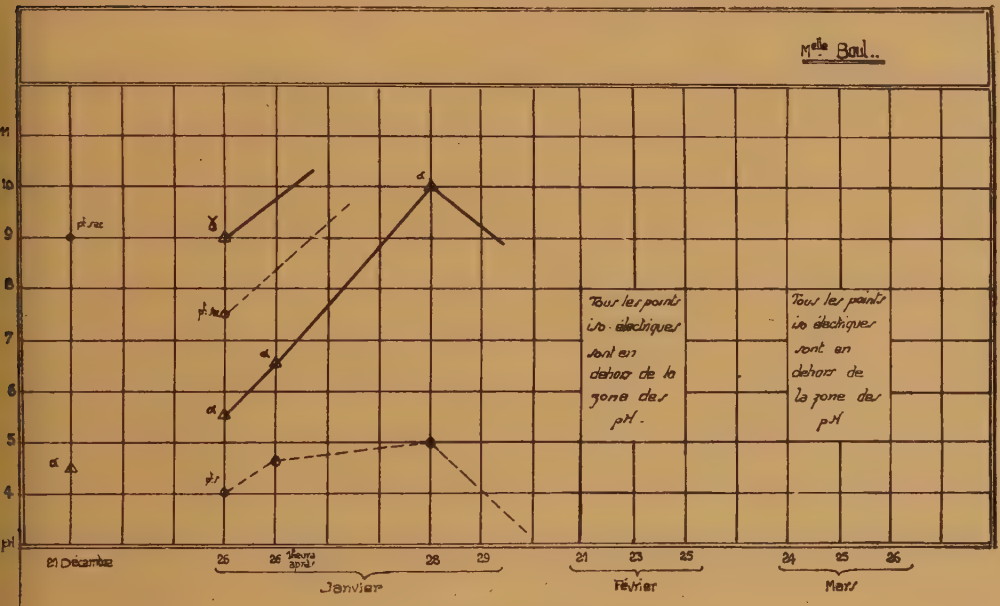


FIG. N° 12.

Amélioration progressive des troubles en 4 mois environ. Séjour à la campagne nécessaire. Malade revue 11 mois après : on peut parler de guérison.

1) Sang recueilli à jeun le 20 décembre : la malade, le lendemain, fait une poussée cellulaire d'origine alimentaire (ingestion le 19). Point isoélectrique α entre 4 et 5, abaissé. Point secondaire à pH 9.

Analyse du sérum sanguin :

Sérines : 44 gr. 60.

Globulines : 30 gr. 16.

Protéines totales : 74 gr. 76.

S/G : 1,47.

Urée (xanthidrol) : 0 gr. 24.

N. total non protéique : 0 gr. 22.

N. résiduel : 0 gr. 11.

Rapport azotémique : 0,50.

Acide urique : 0 gr. 036.

Cholestérol : 0 gr. 95, 0 gr. 75, 0 gr. 80.

Bilirubine (Un. V. d. Bergh) : 0,5.

Résistance glébulaire (Na Cl %) : H_1 : 0,42 ; H_2 : 0,40
 H_3 : 0,38.

2) Prise de sang à jeun, le 26 janvier. Le sujet ne présente alors aucune manifestation clinique anormale. La figure cataphorétique est normale. Point isoélectrique α entre 5 et 6. Le point γ est à pH 9. Les deux points secondaires habituels se trouvent l'un à pH 4, l'autre à pH 7,5.

On fait ingérer alors 200 gr. de lait à la malade. Prise de sang une heure après.

Le point α s'est transporté à 6,5. Le point secondaire primitivement à 4, est à 4,5 ; le point γ et l'autre point secondaire ont disparu. Bref, léger déplacement montrant que l'état physico-chimique du sérum est déjà modifié.

Le 28, soit 48 heures après l'épreuve de l'hémoclasie digestive provoquée, la malade est en pleine poussée cellulaire. Les douleurs apparues le 27 vers 18 heures,

(soit 35 heures environ après l'ingestion de lait), ont été maxima dans la nuit. Localisations : nuque, fosses sus-épineuses, épaule gauche, face externe du genou gauche.

Le point isoélectrique α s'est élevé à 10. Le point secondaire est à 5. Tous les autres ont disparu ; le bouleversement s'est accusé.

Le 29 janvier, nouvelle prise de sang à jeun. Pous-sées douloureuses au niveau de l'épaule, le 30.

La cataphorèse montre un bouleversement impor-tant. Toutes les micelles sont chargées électro-néga-tivement et se transportent vers le pôle positif. Aucun point isoélectrique n'est décelable.

3) Le 21 février, prise de sang à jeun. A ce moment, la malade est en pleine poussée cellulique avec, en particulier, douleurs de la région sous-angulo-maxil-laire gauche, le 20. Disparition de ces douleurs avec les injections intradermiques d'eau distillée.

La cataphorèse décèle encore un bouleversement complet du sérum. Colloïdes chargées électro-négati-vement. Transport vers le pôle positif dans toute la gamme des pH.

Le 22, crise d'hémoclasie provoquée par l'ingestion de 200 grammes de lait. Prise de sang 3/4 d'heure après. Même figure cataphorétique que précédemment ; aucun point isoélectrique ne peut être décelé. Le 23 février, même image de la cataphorèse.

Dans la nuit du 22 au 23, (quinzaine d'heures après l'ingestion de lait), reprise des douleurs avec une inten-sité accrue dans la région pré-tragienne. Ces dou-

leurs s'irradient dans les oreilles, le long de la nuque. D'ailleurs, il existe en plus, une hyperesthésie généralisée mise en évidence par le palper-rouler.

4) Le 24 mars, prise de sang faite 20 minutes après l'ingestion de 250 cm³ d'eau distillée. Depuis le matin, la malade se plaignait de douleurs extrêmement vives dans la région de l'épaule gauche, avec sensation de tête pesante, tremblement menu des doigts. Infiltration nette de la région sous-mastoïdienne. Dermographisme intense, non saillant.

Hypothermie relative : 36°8 au lieu de 37°5 habituellement. Pouls petit. Tension artérielle : 12/6,5.

La cataphorèse donne la même image que précédemment.

Le 25, nouvelle prise de sang à jeun. Dans la nuit, poussées celluliques remarquablement douloureuses.

Le bouleversement physico-chimique du sérum donne une même image de cataphorèse.

5) Le 26 mars, nouvelle prise de sang après ingestion de 250 cm³ d'eau distillée, 20 minutes auparavant. La cataphorèse donne une même image.

La crise hémoclasique est nette : 10.540 globules blancs avant l'eau distillée ; 6.820 globules blancs, 15 minutes après l'ingestion.

Cette observation, à notre point de vue, est très remarquable. On doit cependant souligner l'inconstance des points isoélectriques, sous l'influence de facteurs qui nous échappent ; de là une difficulté pour apprécier des variations provoquées. La série d'expé-

riences 2 nous apparaît cependant des plus intéressantes.

Obs. VI. — Lev... Mar... Femme, 55 ans.

A) Antécédents personnels et héréditaires chargés de tuberculose : un frère mort à 40 ans de « pleurésie » ; trois frères et deux sœurs morts en bas-âge. A 22 ans, après une pleurésie, fait un séjour de 3 mois dans un sanatorium d'Hauteville.

A 47 ans, zona de l'hémithorax droit.

En 1929, chutes et vertiges par lésion du labyrinthe droit. T. A. 15,5/8,5.

B) Vient, se plaignant de douleurs vives, en raquette, à trajet axial, se propageant de la cuisse au genou, sur la face interne de la cuisse gauche. Infiltration cellulaire, avec douleur provoquée au palper-rouler à ce niveau.

Une de ces crises est suivie d'une ecchymose spontanée sur l'étendue du territoire douloureux.

Ecchymoses spontanées diffuses, nombreuses.

Nodules cellulaires sacro-iliaques.

Sommet gauche fibreux. Reste de l'examen négatif.

B. W. et Hecht négatifs. Urines : ni sucre, ni albumine.

C) Ce syndrome de meralgie paroxystique paraît avoir un substratum cellulaire. Il est intéressant de noter la disparition des crises douloureuses et l'amé-

lioration de l'état général avec les massages et le traitement désensibilisateur (Emgé injectable, peptones pré-prandiales, chlorure de calcium).

1) Prise de sang à jeun le 4 février, à l'entrée de la malade.

Toutes les micelles sont chargées électro-négativement et se transportent au pôle positif.

Il est intéressant de rapprocher ces modifications des points isoélectriques des résultats révélés par l'examen chimique du sérum :

Sérines : 23 gr. 84.

Globulines : 76 gr. 79.

Protéines totales : 100 gr. 63.

S/G : 0,31.

Urée (xanthidrol) : 0 gr. 15.

N. total non protéique : 0 gr. 21.

N. résiduel : 0 gr. 14.

Rapport azotémique : 0,32.

Acide urique : 0 gr. 05.

Cholestérol : 1 gr. 65.

Bilirubine : (Un. V. d. Bergh) 0,3.

Résistance globulaire (NaCl %) : H_1 : 0,50 ; H_2 : 0,40.

Le taux des protéines totales est apparu anormalement élevé : 100 gr. 63. Les autres éléments du sérum ont un taux compris dans les limites habituelles. On hésiterait à tenir compte de ces résultats, si l'examen des points isoélectriques n'avait révélé parallèlement un bouleversement tel que nous n'en avons jamais rencontré.

+

PK

— Brise de sang à jeun. — 4.2.33 —

+

Frise de sang a jeun — 8.2 33 —

+	
---	--

— Ingestion de lait (18 apr.) — 9 2 33 —

+

30h, après l'ingestion de lait 10.2.33.

4

Prise de rang a jeun 17. 2 33+

— Aire de rang a jeun — 9.3 33 —

FIG. N° 13.

2) Le 8 février, prise de sang à jeun. Le point iso-électrique α est à 7 ; le point γ est entre 10 et 11 et le point β entre 4 et 5. La figure cataphorétique est donc à peu près normale.

Le lendemain, ingestion de 200 grammes de lait, prise de sang une heure après.

Modification complète de la figure de la cataphorèse. Toutes les micelles sont chargées électro-négativement, et se transportent au pôle positif. 24 heures après, une nouvelle prise de sang montre que la figure n'a nullement changé. On observe toujours le même phénomène.

3) Le 17 février, prise de sang à jeun. La cataphorèse est toujours bouleversée.

Le même jour, l'examen du sérum a montré un taux de protéines totales légèrement supérieur à la normale, mais avec un rapport S/G conservé :

Sérines : 42 gr. 11.

Globulines : 35 gr. 51.

Protéines totales : 77 gr. 62.

S/G : 1,2.

Urée (xanthidrol) : 0 gr. 18.

N. total non protéique : 0 gr. 22.

N. résiduel : 0 gr. 14.

Rapport azotémique : 0,32.

Acide urique : 0 gr. 06.

Cholestérol : 1 gr. 45.

Bilirubine (Un. V. d. Bergh) : 0,3.

4) Le 9 mars, une cataphorèse chez la malade à jeun montre que les protéines sont toujours chargées négativement. Cependant on remarquera qu'au niveau des pH 4,5 et 6, il ne s'est produit aucun transport ou un transport très faible semblant indiquer un retour à la normale.

A ce moment, depuis 3 semaines, la malade est soumise au traitement désensibilisateur et aux massages. Disparition des troubles douloureux ; amélioration nette de l'état général.

OBS. VII. — Com... Marie. Femme 47 ans.

Entre à la Clinique, venant d'un service de chirurgie où elle avait été hospitalisée pour phénomènes douloureux, liés à une « sacralisation de la dernière vertèbre lombaire ».

Antécédents personnels entachés de bacillose. La malade a toujours eu une santé délicate, elle dut être élevée à la campagne ; par périodes, elle présentait des poussées fébriles inexplicées durant 3 semaines environ.

Trois enfants, pas de fausse couche. Après les deux premiers accouchements, elle aurait présenté, pendant plusieurs mois, de la température.

En 1927, elle se plaint de douleurs dans la région de l'hypocondre droit. Amaigrissement d'une dizaine de kilos. Elle est soignée alors pour « bronchite chronique » et « coliques vésiculaires ». Par la suite, se plaignant de météorisme abdominal, un médecin pense à une réaction péritonéale subaiguë.

En 1931, la malade se met à grossir progressivement, puis plus rapidement dans ces six derniers mois. Cette augmentation de poids serait de l'ordre de 15 kilos.

Depuis six mois, la malade ressent de violentes douleurs dans la région lombaire, et dans un service hospitalier, on porte le diagnostic de sacralisation.

Entrée à la clinique le 12 décembre 1932. Malade abattue, se plaignant d'être sans forces, souffrant de céphalées continuelles. Température à 38°. Les douleurs accusées par la malade répondent à peu près à la base du sacrum et aux os iliaques. Les sensations douloureuses sont d'ailleurs variables. La malade redoute la position assise.

Adiposalgie générale plus marquée au niveau de la région lombaire.

Pouls rapide à 120, éclat brillant du regard, pas de corps thyroïde perceptible.

Examen à peu près négatif : cœur aux bruits réguliers dans leur timbre et dans leur rythme. Diminution relative du murmure au sommet droit.

Seul le palper-rouler réveille une douleur vive, plus marquée dans la région lombaire. Pas de douleurs par pétrissage profond.

Devant l'infiltration de la région lombo-sacrée, on s'oriente vers le diagnostic d'algies d'origine cellulaire. Obésité. Terrain tuberculinisé. Pas de facteurs déclanchants décelables.

Traitement désensibilisateur. Emgé injectable. Thyroxine.

D'emblée, la malade se sent mieux. Elle dit que son

corps se plie plus facilement. Mais, après une marche même très courte, des douleurs violentes dans la région sacro-lombaire avec irradiations dans la région fessière apparaissent.

Dans les tissus qui s'assouplissent, on sent alors des noyaux de cellulie nombreux, certains atteignant la grosseur d'un noyau de cerise.

Cependant que l'amaigrissement se poursuit de façon progressive, les douleurs s'atténuent, mais la marche les réveille toujours.

La malade peut commencer à se lever régulièrement, bien que souffrant, en mai 1933.

Les douleurs, bien qu'atténuées, persistent. La marche est possible assez longtemps. Amaigrissement de 21 kilos en un an.

La malade se présente cependant encore avec un aspect très particulier : éclat brillant du regard, tremblement menu des extrémités, hyposthénie.

Analyse du sérum sanguin :

Sérines : 45 gr. 52.

Globulines : 31 gr. 62.

Protéines totales : 77 gr. 14.

S/G : 1,40.

Urée (xanthydrol) : 0 gr. 36.

N. total non protéique : 0gr. 25.

N. résiduel : 0 gr. 08.

Rapport azotémique : 0,68.

Acide urique : 0 gr. 045.

Cholestérol : 2 gr. 41 — 1 gr. 64 — 1 gr. 40.

Bilirubine (Un. V. d. Bergh) : 0,4.

Résistance globulaire : H_1 : 0,46 ; H_2 : 0,44 ; H_3 : 0,42.

En somme, l'examen chimique du sérum ne montre qu'un point particulier : une hypercholestérinémie à 2 gr. 41 ‰. Mais ce taux du cholestérol ne s'est pas maintenu ; 3 semaines après, la cholestérinémie est de 1 gr. 64, et en fin de traitement à 1 gr. 40.

OBSERVATION N° VII.

Com... Marie

4	5	6	7	8	9	10	11
+	+	+	O	+	+	+	+
+	+			+	+	+	+
+				+			
+							
O	O	O	O	O	O	O	O
←	←	←	O	←	←	←	←

P. S. Sang recueilli à jeun le 19-XII-32.

4	5	6	7	8	9	10	11
+	+	+	+	+	+	+	+
O	+	+	+	+	O	O	+
	+	O	+	+			+
							+
							+
←	O	←	←	O	←	←	←
P. S.	α			P. S.		P. S.	

Sang recueilli à jeun le 7-I-33.

FIG. N° 14.

La crise hémoclasique digestive provoquée au lait, à l'eau distillée, à l'eau pure, s'est montrée chaque fois positive.

Avant le lait	Gl. bl.	7.750
20 minutes après le lait	Gl. bl.	3.100
1 heure après le lait	Gl. bl.	8.060
1 heure 1/2 après le lait	Gl. bl.	6.200

Avant l'eau distillée	Gl. bl.	6.200
20 minutes après l'eau	Gl. bl.	4.030
1 heure après l'eau	Gl. bl.	3.100
1 heure 1/2 après l'eau	Gl. bl.	6.510

La mesure du point isoélectrique est la suivante :

Les points isoélectriques du sérum s'avèrent très modifiés dans la cataphorèse du 19 décembre 1932. Aucun point isoélectrique ne peut être isolé entre les pH 4 à 11.

Dans la cataphorèse du 7 janvier 1933, le point α est à 5,5. Points secondaires à pH 4,5, à 8 et 10,5.

Le point intéressant de cette observation réside dans la discussion d'un syndrome douloureux lombaire. Amélioration de l'état général et des phénomènes douloureux par le traitement désensibilisateur et les massages. Dans le cas présent, on ne peut parler de guérison. Les signes de déséquilibre végétatif persistent. Or, ceci n'est pas pour nous étonner. Nous estimons notre diagnostic incomplet. En effet, si le terrain est nettement isolé (terrain tuberculinisé), nous n'avons pu mettre en évidence les facteurs déclanchants de l'hypersensibilité. Nous serions tenté de les chercher actuellement, chez cette malade, dans une infection chronique des voies biliaires ; la vésicule paraît exclue à l'épreuve de Meltzer-Lyon.

OBS. VIII. — Mol... Jeanne. Femme 23 ans.

Entre dans le service où elle vient se plaignant « d'un mal de gorge » avec adénopathie cervicale.

Il n'est rien à retenir des antécédents personnels et collatéraux de la malade.

Personnellement, son histoire pathologique semble débiter peu après son mariage. A ce moment, pertes blanches très abondantes tachant le linge ; mictions fréquentes douloureuses ; urines troubles. On ne peut cependant affirmer l'origine gonococcique de cet épisode qui, actuellement, ne donne lieu à aucune symptomatologie anormale.

En novembre 1932, la malade se plaint de « maux de gorge ». Elle est soignée pour amygdalite. Trois semaines avant l'entrée, apparaît dans la région cervicale, des deux côtés, plus particulièrement à gauche, en arrière de la branche montante du maxillaire inférieur, une tuméfaction douloureuse à la pression, ayant la consistance du caoutchouc, mobilisable sur les plans profonds, sans adhérence à la peau. Un médecin consulté parle d'adénite.

A l'entrée, salle B. Teissier, la malade présente un bon aspect général ; elle a de l'embonpoint ; a grossi de 10 kilos en 3 ans environ.

Infiltration cellulaire marquée aux lieux d'élection : région deltoïdienne, région abdominale, face externe des cuisses ; noyaux mammaires. Ces infiltrats sont très douloureux à la pression.

Le reste de l'examen est négatif ; règles normales.

Il faut signaler l'existence d'ecchymoses faciles, spontanées, nombreuses. Infiltration cholestérinienne de la lèvre supérieure.

On interprète alors les manifestations cervicales comme des éléments d'ordre cellulaire. Il n'existe pas, en effet, d'amygdalite. Deux noyaux cellulaires allongés ont pu faire prononcer le mot d'adénite ; ils n'ont ni

la localisation, ni l'aspect de masses ganglionnaires. Par ailleurs, la malade accuse cette sensation de striction cervicale si fréquente dans les poussées celluliques sous-angulo-maxillaires. Noyaux celluliques au niveau des insertions occipitales du sterno-cléido-mastoïdien.

La malade signale alors que, modiste, elle travaille plusieurs heures par jour, depuis des années, dans une pièce exigüe où chauffent des fers à repasser sur un réchaud à gaz. Elle raconte que, le soir, elle a les jambes lourdes et des œdèmes malléolaires. On admet la possibilité d'une sensibilisation liée à l'oxycarbonisme chronique.

Le traitement désensibilisateur et les massages sont aussitôt commencés.

A la première séance de massage, la malade éprouve une violente courbature avec céphalées et sensation de grande lassitude.

A la troisième séance, apparaissent des paroxysmes douloureux, en particulier dans la jambe gauche ; sensations de courbature, poussée thermique transitoire à 38°5 ; œdème des jambes ne gardant pas le godet. Le traitement est poursuivi, les massages étant faits de façon modérée.

Très rapidement, l'état général s'améliore, en même temps que disparaissent tous les signes locaux.

Revue 11 mois après l'entrée dans le service, la malade présente un excellent état général. L'infiltration cellulique à prédominance cervico-faciale a disparu. La malade vit à la campagne.

L'examen humoral n'a décelé aucune anomalie du point de vue chimique.

Sérines : 45 gr. 85.

Globulines : 39 gr. 05.

Protéines totales : 84 gr. 90.

S/G : 1,15.

Urée (xanthydrol) : 0 gr. 27.

N. total non protéique : 0 gr. 25.

N. résiduel : 0 gr. 13.

Rapport azotémique : 0,48.

Cholestérol : 1 gr. 25.

Résistance globulaire (NaCl %) : H_1 : 0,40; H_2 : 0,38;
 H_3 : 0,36.

Crise hémoclasique au lait ; avant le lait : Globules
blancs 11.160 ; 20 minutes après le lait, 8.990.

OBSERVATION N° VIII.

Mme Mol...

4	5	6	7	8	9	10	11
+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+

← ← ← ← ← ← ← ←

Prise de sang à jeun le 27-II-33.

FIG. N° 15.

L'étude du point isoélectrique du sérum, la prise de sang ayant été faite à jeun, peu après l'admission de la malade dans le service est des plus intéressantes. Aucun point isoélectrique n'est décelable entre pH 4 et pH 11, toutes les micelles étant déplacées dans le même sens. Image cataphorétique de choc expérimental. Le syndrome cellulaire a permis de porter là un diagnostic

intéressant. Il a permis d'étayer des troubles fonctionnels en apparence de toute autre origine : amygdalite. Guérison

OBS. IX. — Hot... Catherine. Femme 36 ans.

Entrée à la Clinique le 9 janvier 1933, se plaignant de maux de tête avec, depuis 15 jours, des troubles de la mémoire et du caractère.

Antécédents héréditaires insignifiants.

Un premier mari est mort de tuberculose. Son seul enfant serait mort à 17 ans, atteint d'un mal de Pott.

En 1929, elle aurait eu une pleurésie ayant duré un mois. Depuis 3 ou 4 ans, la malade souffre de violents maux de tête. Ces céphalées au début survenaient par crises, durant de 4 à 5 jours. Depuis un an, les céphalées se font plus violentes. En 1932, la malade perd la mémoire, est sujette à des crises de larmes et exprime des idées de suicide. Elle est hospitalisée trois semaines à l'Hôpital de la Croix-Rousse. Tout rentre dans l'ordre ; mais cinq mois après, les mêmes phénomènes réapparaissent. Son médecin pense au début possible d'une paralysie générale : la malade, hospitalisée dans le service du Docteur BÉRIEL, refuse la ponction lombaire.

Examinée en août 1932 pour ces céphalées, on n'hésite pas à accorder un substratum cellulaire à ces algies. Toute la région de la nuque est le siège d'infiltrats cellulaires. Vives douleurs au palper-rouler. Amélioration immédiate des troubles sous l'influence des injections intradermiques locales d'eau distillée. La ma-

lade subit en même temps un traitement par la Thyroxine, médication désensibilisatrice, massages.

En trois mois environ, l'état général se transforme. La malade prend de l'embonpoint. Elle a retrouvé ses forces, sa gaieté. Ne souffre absolument plus de la tête.

Au milieu de décembre, on suspend tout traitement et on prescrit un régime très élargi.

Le 9 janvier 1933, on est appelé à voir la malade dans un service voisin de l'Hôtel-Dieu, où elle avait été hospitalisée.

Tant par l'interrogatoire du mari que par celui de la malade quelques jours après, on arrive à reconstituer la scène clinique. A l'occasion des fêtes du Jour de l'An, la malade aurait fait, dit-elle, un véritable excès de chocolat, mangeant près d'un kilo de chocolat en un jour. En deux, trois jours, elle se sent mal à son aise, redevient triste. Elle pleure, ne répond plus aux questions. Elle oublie de préparer les repas. Agitation sans raison; égarée, elle erre chez elle, désorientée.

Son mari la conduit à l'hôpital. Elle est incapable de dire qu'elle a déjà été hospitalisée, et c'est son mari qui vient prévenir qu'elle est entrée dans un service voisin d'où on la fait passer à la Clinique.

Le 9 janvier, la malade frappe par son air absent; elle ne reconnaît pas ceux qui, pendant des mois, lui ont donné des soins; elle est calme, se plaint de céphalées.

Très rapidement, la malade reprend un état normal. Le 12 janvier, elle ne souffre plus et répond convenablement à l'interrogatoire.

Adiposité nette. Les téguments semblent lardacés. La

peau n'est pas souple ; vives douleurs au palper-rouler. Prédominance des douleurs provoquées aux lieux d'élection du côté gauche.

La palpation de la région hépatique est douloureuse.

Par ailleurs, l'examen ne révèle rien d'anormal ; une ponction lombaire montre l'intégrité du liquide céphalo-rachidien ; Bordet-Wassermann négatif dans le liquide céphalo-rachidien ; B.-W., Hecht et Vernes négatifs dans le sang.

Un traitement désensibilisateur, des massages sont à nouveau mis en œuvre. Le 22 février, la malade quitte le service, ne souffrant plus. Excellent état général.

Analyse du sérum sanguin :

Sérines : 41 gr. 78.

Globulines : 42 gr. 60.

Protéines totales : 84 gr. 38.

S/G : 0,98.

Urée (xanthidrol) : 0 gr. 19.

N. total non protéique : 0 gr. 18.

N. résiduel : 0 gr. 09.

Rapport azotémique : 0,50.

Acide urique : 0 gr. 04.

Cholestérol : 2 gr. 28.

Bilirubine (Un. V. d. Bergh) : 0,4.

Résistance globulaire (NaCl %) : H_1 : 0,42 ; H_2 : 0,40 ; H_3 : 0,38.

Une cataphorèse du sérum montre la présence d'un point isoélectrique entre pH 4 et 5, et l'existence de 2 points secondaires, l'un entre pH 8 et 9, l'autre entre pH 10 et 11.

OBSERVATION N° IX.

Mme Hôt..

4	5	6	7	8	9	10	11
O	+	+	+	+	O	+	+
+	+	O	O	+	+	+	+
+	+						
→ Δ ←		← ←	← ←	← O →	O	O	O
P. I.				P. S.	P. S.	P. S.	

Sang pris à jeun le 20-I-33.

FIG. N° 16.

L'intérêt de cette observation est double. D'une part, la connaissance du syndrome local cellulaire a conduit à une sanction thérapeutique immédiate de céphalées rebelles à différents traitements. D'autre part, on doit discuter l'origine du syndrome psychique présenté par cette malade. A deux reprises, antérieurement, des médecins ont soulevé le diagnostic de paralysie générale. A vrai dire, lors du second séjour de la malade, tout pouvait faire penser à un syndrome dementiel, par maladie de Bayle. Le contexte clinique, les examens de laboratoire ont permis d'écarter formellement ce diagnostic. Il semble bien que les troubles psychiques aient été du ressort des manifestations d'hypersensibilité; leur déclenchement apparaît lié à un écart toxique alimentaire.

OBS. X. — Ma... Louise, 42 ans. Domestique.

Entre dans le service du Professeur PAVIOT, pour une poussée d'érythème noueux avec œdème des membres inférieurs.

Les antécédents héréditaires ne sont pas suspects. Père mort à 66 ans, mais éthylique. Mère décédée à 78 ans après avoir toujours eu une excellente santé.

Par contre, les antécédents collatéraux sont fortement chargés. Sur 13 frères ou sœurs, elle n'a plus qu'un frère vivant et bien portant. Deux sœurs sont décédées de tuberculose pulmonaire, les autres sont morts en bas-âge.

Personnellement, réglée à 11 ans, irrégulièrement. Mais depuis l'âge de 25 ans, règles régulières.

De 11 à 20 ans fut soignée pour un état dit anémique : fatigue dès le réveil, vertiges, céphalées, migraines, anorexie.

Mariée : 2 filles bien portantes, pas de fausse couche. Pas d'incidents notables après les couches ; cependant après la deuxième couche, la malade a souffert de crises douloureuses dans l'hypocondre droit, sans ictère.

L'affection actuelle remonte à un mois environ.

Le 15 février, la malade qui avait ses règles depuis le 12, constate que ses deux chevilles sont enflées. Douleurs sous forme de crampes. Un médecin appelé croit à l'existence de manifestations rhumatismales et traite la malade en conséquence. Les douleurs rétro-cèdent, mais l'œdème persiste.

La malade entre alors dans le service.

Malade apyrétique au teint blanc mat. Pilosité rousse. Léger tremblement des doigts.

Le fait dominant est l'existence de placards indurés, rose très pâle, du type érythème noueux au niveau du mollet gauche.

Au niveau des 2 malléoles, léger œdème gardant le godet. Il semble que ces manifestations aient apparu dans le décours des règles .

Mis à part une très mauvaise denture et un état de constipation assez marqué, le reste de l'examen est négatif.

En particulier, ni cliniquement, ni radiologiquement, il n'existe de manifestations pleuro-pulmonaires suspectes.

Le 15 mars, alors que la malade est en pleine période menstruelle, nouvelle poussée d'un érythème nouveau typique aux membres inférieurs.

Il n'existe aucun signe permettant de supposer une atteinte bacillaire.

Par contre, il faut noter l'éclosion des 2 poussées d'érythème, lors de deux périodes menstruelles consécutives chez une malade présentant un syndrome d'infiltration cellulaire particulièrement marqué, mais indolore, aux lieux d'élection.

Alors que l'éruption érythémateuse était presque entièrement effacée, on fait à jeun, le 4 avril, une prise de sang.

La cataphorèse donne l'image suivante :

Point isoélectrique α normal à pH 6,5.

Points secondaires entre pH 5 et 6, à pH 8 et pH 9.

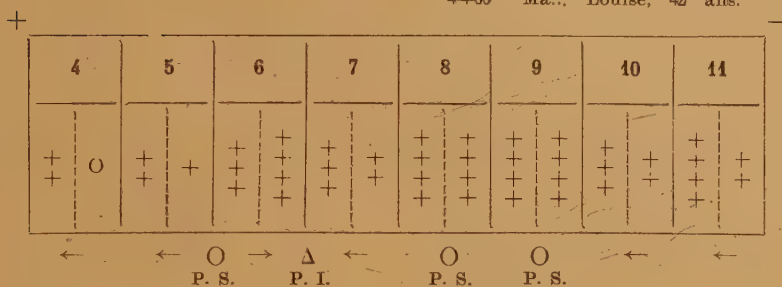
Le lendemain, nouvelle prise de sang, 2 heures après l'ingestion de 200 cc. d'eau distillée.

L'image cataphorétique de choc expérimental est typique. Aucun point isoélectrique n'est décelable entre

pH 4 et pH 11, toutes les micelles sont déplacées dans le même sens. On note un point secondaire à pH 6.

OBSERVATION N° X.

44-33 Ma... Louise, 42 ans.



54-33

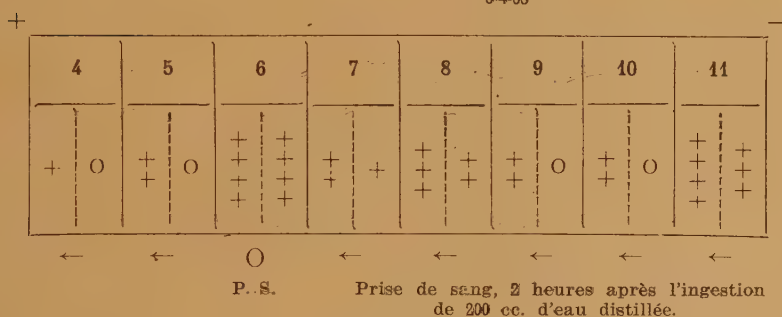


FIG. N° 17.

Il est à noter qu'une numération leucocytaire montre:

— Avant l'ingestion d'eau distillée 6.820 glob. blancs.

— 15 minutes après 5.580 glob. blancs.

L'épreuve hémoclasique ne fut pas poursuivie ce jour-là. 48 heures après, crise hémoclasique très positive au lait (leucopénie de 3.410 globules blancs dans le premier quart d'heure).

La malade fut soumise au traitement désensibilisateur et aux massages. Elle quitte le service le 29 mai,

se sentant « complètement rétablie », ayant engraisé de 2 kg. 500. L'érythème n'a pas réapparu aux règles suivantes.

OBS. XI. — Dav... Louise. 56 ans.

Malade souffrant d'algies sous-occipitales depuis plusieurs mois ; examinée pour la première fois, en août 1932.

Celles-ci, malgré la négativité des réactions sérologiques sanguines et dans le liquide céphalo-rachidien, ont été rapportées à une étiologie syphilitique par différents médecins. Echec de différents traitements spécifiques.

En fait, petite obèse, dont les manifestations douloureuses diverses (épaule, point de côté, douleur fessière), apparues depuis la ménopause, reposent nettement sur un substratum cellulaire. Infiltration en tous les lieux d'élection. Enormes noyaux cellulaires occupant la région de la nuque et dont la pression évoque les douleurs spontanées qui ont amené la malade.

Par ailleurs, grande émotivité, tremblement des doigts, bouffées de chaleur. Pas de signes de Basedow. Tension artérielle : 18,5/12. Extrême sensibilité aux variations météorologiques. Intolérance aux œufs.

On ne peut déterminer l'étiologie de ce syndrome cellulaire. Amélioration rapide par le traitement désensibilisateur et les massages. Mais les rechutes sont fréquentes. La deuxième cataphorèse a été pratiquée alors que la malade souffrait d'algies scapulaires et que le déséquilibre neuro-végétatif était prononcé.

On ne peut préciser le diagnostic étiologique de cet état.

Une cataphorèse montre, 20 minutes après l'ingestion de 200 grammes de lait, une véritable « image de choc » avec disparition de tous les points isoélectriques, sauf un point secondaire à 11 ; toutes les micelles chargées électro-négativement se dirigent vers le pôle positif. Bref, bouleversement complet de l'image cataphorétique.

Il est à noter que, pendant la même expérience, l'hémolyse du sérum ne s'est pas modifiée, et que, pendant les vingt premières minutes, il n'y eut pas de leucopénie.

CONCLUSIONS

I

Sous l'impulsion féconde du Professeur VLÈS et de son école, l'étude des points isoélectriques du sérum a été appliquée à la connaissance de divers problèmes de physio-pathologie.

Il nous a semblé intéressant d'exposer en détail *la technique de la cataphorèse (transport électrique) mise au point par le Professeur VLÈS.*

II

De l'application de la méthode cataphorétique à l'étude du sérum de malades atteints de *syndromes celluliques, c'est-à-dire de manifestations entrant dans le cadre des phénomènes d'hypersensibilité*, nous avons retenu les points suivants :

1° Jusqu'à l'heure actuelle, il n'a pas été possible, à notre connaissance, de mettre en évidence, dans les

états celluliques, de façon constante, des altérations dans les rapports des éléments cristalloïdes et dans ceux des éléments protidiques du sérum.

L'étude des points isoélectriques du sérum montre, au contraire, des perturbations traduisant des modifications de l'état physico-chimique des colloïdes du sérum sanguin de tels sujets.

2° Les points isoélectriques sont déplacés dans l'échelle des pH. *Ils s'élèvent vers les pH alcalins.*

3° On rencontre très fréquemment des colloïdes du sérum chargés électro-négativement, se portant au pôle positif du tube à cataphorèse, et cela dans toute la gamme des pH explorés.

Cette image cataphorétique, dont nous ne pouvons encore fixer la valeur, est à retenir, car elle s'apparente à certaines figures obtenues dans des cas de chocs expérimentaux.

4° Le fait dominant est *l'extraordinaire instabilité physico-chimique des colloïdes du sérum des malades examinés.* Ceux-ci semblent courir après un équilibre perturbé par la moindre variation alimentaire, thérapeutique ou autre.

5° Mais, si ces données nous apparaissent précises, permettant de pousser plus avant la connaissance des syndromes celluliques, et, d'une façon générale, celle des phénomènes allergiques, *il ne nous est pas permis de dire actuellement si cette labilité des colloïdes du*

sérum déclenche l'état allergique ou si elle n'en est qu'une expression.

6° En tout cas, ces directives permettent de s'orienter encore davantage vers une *conception humorale (pathogénique et thérapeutique) des syndromes celluliques.*

Vu :

Le Doyen :

J. LÉPINE.

Le Président de la Thèse,

J. PAVIOT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 14 mai 1934.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

Il n'a point été dans nos intentions d'écrire une revue générale. Des lacunes pourront apparaître dans cette bibliographie. Mais nous n'avons voulu y faire figurer que les articles et ouvrages se rapportant directement à l'objet de notre étude.

A. Détermination de la concentration en ions hydrogène ; point isoélectrique.

1. CLARK (W. Mansfield), 1922. — The Determination of Hydrogen Ions, 2^{me} édition, Baltimore.
2. GEX (M.). — Technique de l'électrode d'antimoine en différentiel pour la mesure du pH. *Arch. de Phys. biol.* vol. IX, n° 2, août 1931.
3. HARDY (W. B.). — *Proc. Roy. Soc.*, t. LXVI, p. 110, 1900.
4. KOPACZEWSKI (W.). — Traité de Biocolloïdologie. Tome I, 1930. Pratique des colloïdes. Fascicule III ; Mesures capillaires et électriques.
5. LEGENDRE (R.). — La concentration en ions hydrogène de l'eau de mer. Le pH. *Les Presses universitaires de France*, 1925.

6. LOEB (J.) (trad. Mouton). — Les protéines. Paris, F. Alcan, 1924.
7. MICHAELIS (Leonor), 1923. — Manuel des techniques de physico-chimie et spécialement de chimie des colloïdes. Traduction Chabanier et Lobo-Onell, Paris.
8. ROCHE (A.) et ROCHE (J.). — Notes sur l'électrode d'antimoine. *Arch. de Phys. biol.*, t. IX, 1931.
9. SÖRENSEN. — Publications diverses depuis 1909 dans les comptes-rendus des travaux du laboratoire Carlsberg, Copenhague.
10. STROHL (A.). — Leçons de physico-chimie. Masson, 1930.
11. VELLINGER. — Notes sur l'électrode d'antimoine. III. L'erreur saline et l'erreur protéique. *Arch. de Phys. biol.*, vol. VII, n° 1, p. 39, 1928.
12. VLÈS (F.). — Note sur l'électrode d'antimoine. II. Montage pratique en différentiel. *Arch. de Phys. biol.*, vol. VI, n° 2, p. 92, 1927.
13. VLÈS (F.). — Précis de Chimie-Physique. Vigot, Paris, 1929.
14. VLÈS (F.). — Considérations théoriques sur le point isoélectrique des ampholytes : leur application à la formation des complexes. *Arch. de Phys. biol.*, t. IV, n° 3, pp. 228-254, 1925.
15. VLÈS (F.). — Notes de laboratoire. III. Nouveaux tubes à cataphorèse. *Arch. de Phys. biol.*, t. VI, n° 2, p. 139, déc. 1927.
16. VLÈS (F.) et DE COULON (A.). — Revue des notions actuelles sur un problème de physico-chimie pathologique. Résumé de la théorie du point isoélectrique. *Arch. Phys. biol.*, t. VII, suppl. 5, mai 1929.
17. VLÈS (F.) et GEX. — Confection de l'élément au calomel. *Arch. Phys. biol.*, vol. VIII, 5 suppl., 1930.
18. VLÈS (F.) et VELLINGER (E.). — Notes préliminaires sur l'électrode d'antimoine. I. Les propriétés fondamentales. *Arch. Phys. biol.*, vol. VI, n° 1, p. 38, 1927. •

**B. Etude des points isoélectriques du sérum sanguin
à l'état normal et pathologique.**

1. AMBARD (L.) et SCHMID (F.). — Variations des points isoélectriques des albumines en rapport avec les symptômes morbides généraux. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, n° 12, p. 604, 1928.
2. LOPO DE CARVALHO et HERCULANO DE CARVALHO. — Points isoélectriques dans le sérum sanguin des tuberculeux pulmonaires. *C. R. Soc. biol.*, CXIV, 843, 1933.
3. DE COULON (A.). — Etude des points isoélectriques du sérum sanguin chez les personnes normales, dans les différents stades de la grossesse, chez les cancéreux et dans plusieurs infections aiguës et chroniques. *Actes de la Soc. Helvétique des Sciences Natur.*, 1925.
4. DE COULON (A.). — La physico-chimie dans l'étude du cancer. *Schweizer Mediz. Wochenschr.*, 1927, n° 52, p. 1.236.
5. DE COULON (A.), NICOD (J.) et VLÈS (F.). — Recherches sur les points isoélectriques du sérum de lapin, en relation avec le développement des cancers de goudron. *Arch. Phys. biol.*, t. V, n° 4, avril 1927, pp. 245-263.
6. LUCHSINGER (R.). — Die isoelektrischen Punkte des Blutes mit spezieller Berücksichtigung ihres Verhaltens in der Syphilis. *Zeitschr. f. gesamte exp. Med.*, Bd. 59, Heft 3/4, juillet 1927.
7. LUDDY (John J.). — Recherches sur l'action des rayons X sur les points isoélectriques du sérum et la vitesse de sédimentation des globules rouges. Thèse Lausanne. nov. 1927.
8. PAVIOT (J. M.), FLORENCE (G.), JARRICOT (Henri et Lucien). — Contribution physico-chimique à l'étude de l'état d'allergie. (Le point isoélectrique du sérum dans les cellulies). *Journ. de Méd. de Lyon*, 20 janv. 1934, p. 65.

9. ROSSIER (P. H.) — Introduction à l'étude des points isoélectriques du sang. *Ann. Méd.*, t. XXIII, n° 4, avril 1928.
10. ROSSIER (P. H.). — Comparaison entre les points isoélectriques du sérum et du plasma humain. *Arch. Phys. biol.*, 5, 212, 1926.
11. ROSSIER (P. H.). — Déplacements des points isoélectriques du plasma et variations de sédimentation des globules rouges. *Arch. Phys. biol.*, pp. 222-234, 1926.
12. ROSSIER (P. H.) et LUCHSINGER (R.). — Les variations des points isoélectriques du sérum dans la syphilis. *Arch. Phys. biol.*, t. VI, n° 4, p. 310, 1928.
13. VLÈS (F.). — Les points isoélectriques et les conditions physico-chimiques du cancer. *La Science médicale pratique*. VII, n° 16, p. 793, 1932.
14. VLÈS (F.) et DE COULON (A.). — Recherches sur les propriétés physico-chimiques des tissus en relation avec l'état normal ou pathologique de l'organisme. 3^e partie. Recherches sur le sérum humain. *Arch. Phys. biol.*, t. V, 3, pp. 125-211, 1926.
15. VLÈS (F.) et DE COULON (A.). — Sur les propriétés physico-chimiques de certains constituants du sérum. *C. R. Ac. Sc.*, t. 181, p. 1.189, 28 sept. 1925.
16. VLÈS (F.) et DE COULON (A.). — Sur quelques caractéristiques physico-chimiques de l'organisme normal et pathologique et leur application au problème des tumeurs. *Strasbourg Médical*, t. I, 1927.
17. VLÈS (F.) et DE COULON (A.). — Revue des notions actuelles sur un problème de physico-chimie pathologique. *Arch. Phys. biol.*, t. VII, fasc. suppl. 5, mai 1929.
18. VLÈS (F.) and DE COULON (A.). — Researches on some physico-chemical properties of normal and pathological organisms. Application to the tumor problem. *Bulletin of the National Research Council*, Washington, 1929, n° 69, pp. 262-293.

19. VLÈS (F.) et DE COULON (A.). — Recherches sur les propriétés physico-chimiques des tissus en relation avec l'état normal ou pathologique de l'organisme. 6^e partie. Notes sur les points isoélectriques des sérums de coqs. *Arch. Phys. biol.*, t. VII, n° 2, pp. 55-79, 1929.
20. VLÈS (F.) et DE COULON (A.). — Recherches relatives à l'action de certains amino-acides sur les points isoélectriques du sérum humain. *C. R. Ac. Sc.*, t. 191, p. 1.166, 1930.
21. VLÈS (F.) et DE COULON (A.). — Dix ans de recherches relatives à une physico-chimie du cancer : d'une étude des points isoélectriques des constituants de l'organisme, aux essais d'une thérapeutique chez l'homme. *Arch. de Phys. biol.*, XI, n° 1, déc. 1933.
22. VLÈS (F.), PRAGER (Marguerite), NISSEN BERNSTEIN. — Sur les relations entre les points isoélectriques et le pouvoir alexique du sérum humain. *Arch. Phys. biol.*, t. IX, n° 2, août 1931.
23. WEILL (J.). — Les modifications des protéines du sérum en pathologie. Thèse Strasbourg, 1930.

C. Cellulies.

1. ALQUIER (L.). — La Cellulite. Perturbations vaso-motrices. Rétractions tissulaires. Pathologie. Thérapeutique. Applications médico-chirurgicales. *Masson et Cie*, 1933.
2. BÉNITTE (A.). — Les Cellulies. Leur syndrome humoral. *Thèse Lyon*, 1933-34.
3. JARRICOT (H.). — Sur certains états douloureux : Viscéralgies, Dermalgies réflexes. Cellulies et quelques phénomènes réflexes d'origine dermique. Essai clinique

et thérapeutique. Bibliographie de la question jusqu'en Octobre 1932. *Librairie médicale, Camugli, Lyon.*

4. LAROCHE (Guy) et MEURS-BLATTER. — La Cellulite. *Bibliothèque de la Revue de Médecine.*
 5. PAVIOT, JARRICOT (H.), DORCHE et BÉNITTE. — Les cellulies Leur syndrome humoral. *Journ. de Méd. de Lyon*, 20 janv. 1934, p. 51.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
--------------------	---

Première Partie.

ETUDE TECHNIQUE DE LA CATAPHORÈSE

CHAPITRE I. — DÉFINITION DU POINT ISOÉLECTRIQUE.	
LES AMPHOLYTES	15
<i>Formation des complexes</i>	20
CHAPITRE II. — LES MÉTHODES UTILISÉES POUR LA DÉTERMINATION DU POINT ISOÉLECTRIQUE	27
CHAPITRE III. — TECHNIQUE DE LA MÉTHODE DITE CATAPHORÈSE	37
1. <i>La table à cataphorèse</i>	38
2. <i>La méthode électrométrique</i>	46
Les électrodes à antimoine de Vlès	51
Le paramètre. Son établissement.	53
3. <i>Technique proprement dite de la Cataphorèse</i>	57

Deuxième Partie.

*POINTS ISOÉLECTRIQUES DU SÉRUM SANGUIN
ET CELLULIES*

CHAPITRE I. — LES POINTS ISOÉLECTRIQUES DU SÉRUM SANGUIN ET PATHOLOGIQUE	73
1. <i>Sérums de sujets normaux</i>	73
2. <i>Sérums pathologiques</i>	76
CHAPITRE II. — LES POINTS ISOÉLECTRIQUES DU SÉ- RUM SANGUIN DANS LES CELLULIES	79
1. <i>La notion de cellulie</i>	79
2. <i>Cellulie et points isoélectriques du sérum sanguin</i>	87
CHAPITRE III. — OBSERVATIONS	95
CONCLUSIONS	137
BIBLIOGRAPHIE	141

